

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ва ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

НАВРУЗОВА ВИСОЛА САРИМБЕКОВНА

**ФЕРТИЛ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОННИ
ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ ВА
РЕЖАЛАШТИРИШ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

| | |
|---|----|
| Наврузова Висола Саримбековна | 3 |
| Фертил ёшдаги аёлларда бачадон бўйни саратонини даволаш самарадорлигини баҳолаш ва режалаштириш..... | |
| Наврузова Висола Саримбековна | 21 |
| Планирование и оценка эффективности лечения рака шейки матки у женщин фертильного возраста..... | |
| Navruzova Visola Sarimbekovna | 39 |
| Planning and evaluation of the effectiveness of cervical cancer treatment in women of fertile age..... | |
| Эълон қилинган ишлар рўйхати | 44 |
| Список опубликованных работ List of published works..... | |

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ва ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

НАВРУЗОВА ВИСОЛА САРИМБЕКОВНА

**ФЕРТИЛ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОННИ
ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ ВА
РЕЖАЛАШТИРИШ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib80 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.rscs.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

| | |
|----------------------------|--|
| Илмий раҳбар: | Юлдашева Наргиза Шавкатовна тиббиёт фанлари доктори |
| Расмий оппонентлар: | Юсупбеков Аброржон Ахмеджанович тиббиёт фанлари доктори Атаханова Нигора Эргашевна тиббиёт фанлари доктори, профессор |
| Етакчи ташкилот: | Қозоғистон онкология ва радиология илмий-текшириш институти (Қозоғистон Республикаси) |

Диссертация ҳимояси Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.49.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ куни соат 14⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри, Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru, Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази мажлислар зали).).

Диссертация билан Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (23-рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100115, Тошкент шаҳри, Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ф.Г. Назиров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

А.Х. Бабаджанов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.В. Девятов
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ҳамда Онкологик тадқиқотлар халқаро агентлиги (IARC) томонидан қўллаб турилувчи саратон бўйича жаҳон маълумотлари базаси GLOBOCAN 2016 нинг янгиланган варианты маълумотларига кўра, «тухумдонлар ва кўкрак саратони ҳозирги кунда ривожланган давлатларда репродуктив ёшдаги аёллар ичида энг тарқалган онкологик касалликлар бўлиб ҳисобланади»¹. Саратонни ўрганишнинг халқаро агентлиги маълумотларига кўра, «ҳар йили дунёда бачадон бўйинчаси саратони билан 526,4 мингта бемор ва шу касаллик туфайли 274,2 мингта ўлим ҳолатлари қайд этилади»². Ўзбекистон Республикаси аёллари репродуктив тизими онкологик касалликлари ичида «бачадон бўйинчаси саратони (ББС) кўкрак беи саратонидан сўнг иккинчи ўринни, касалланиш бўйича олтинчи ўринни ва барча онкологик касалликлардан ўлим сабаблари ичида еттинчи ўринни эгаллайди»³. Шу билан бирга, сўнгги йилларда янада агрессив даволаш учун организмнинг анча катта потенциал резервига эга бўлган ёш беморлар нисбатининг ўсиб боришга мойиллиги кузатилмоқда. Беморларнинг бу гуруҳида «ББС кўкрак беи саратонидан кейин иккинчи ўринни эгаллайди ва 11,9% ни ташкил этади, бу эса бугунги кунда мавжуд бўлган даволаш турларини такомиллаштириш ва янгиларини ишлаб чиқишга ўзгача назар қаратишга ундайди»⁴.

Дунё миқёсида замонавий онкологиянинг ривожланиши аъзони сақлаб қолувчи аралашувларнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш ва татбиқ этиш ҳисобига кўрсатилаётган ихтисослаштирилган ёрдам сифатини яхшилашга интилиш билан тўғридан-тўғри боғлиқ. Онкомаркерлар ва жинсий гормонлар (прогестерон, эстроген) даражасининг аҳамияти ва ўрнини ўрганиш ҳамда тухумдонлар органик ва функционал ҳолатини ўрганишда тиббий визуализация усулларини қўллаш муҳим вазифа бўлиб ҳисобланади. Бугунги кунда фертил ёшдаги аёлларда ББСни комбинацияланган ва комплекс даволаш босқичларида химиотерапиянинг турли усулларини клиник амалиётга татбиқ этиш масалалари энг долзарб бўлиб қолмоқда. Жумладан, ушбу гуруҳ беморларни даволашнинг бевосита, яқин ва узоқ муддатдаги натижаларини, ҳамда ҳаёт сифати кўрсаткичларини ўрганиш масалалари аҳамиятли ҳисобланади.

Ҳозирги вақтда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини тубдан яхшилаш ва қамровини сезиларли кенгайтириш борасида мақсадли тадбирларга алоҳида эътибор қаратилган. Бу борада, хусусан,

¹ World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 24. World Health Organization website. 2016. www.who.int/iris/handle/10442/133876

² G..Chornokur, E.K.Amankwah, J.M.Schildkraut, and C.M.Phelan, "Global ovarian cancer health disparities" *Gynecologic Oncology*, vol. 129, no. 1. pp. 258–264, 2013.

³ Статистические материалы о деятельности учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в 2015 году.-Ташкент. -2016. -312 с.

⁴ Palència L., Espelt A., Rodríguez-Sanz M., Puigpinós R., Pons-Vigués M., Pasarín M.I., Borrell C., Spadea T., Kunst A.E. Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in europe: influence of the type of screening program // *International Journal of Epidemiology*. 2010. T. 39. № 3. C. 757-765.

касалликни эрта ташхислаш, генлар мутациясини ўрганиш ва даволашнинг замонавий юқори технологик усуллари татбиқ этиш ҳисобига ББС узок муддатдаги натижаларини яхшилашда, муайян ижобий натижаларга эришилган. Шу билан бирга, ББС билан аёлларга тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш учун турли хирургик ва комбинацияланган даволаш усуллари самарадорлигини баҳолаш бўйича илмий асосланган натижалар зарур. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлар бўйича ҳаракатлар стратегиясида аҳолининг заиф гуруҳларининг тўлақон ҳаёт кечиришини таъминлаш мақсадида тиббий-ижтимоий ёрдам тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш вазифалари белгиланган⁵. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан, аъзони сақлаб қолувчи хирургик даво турларини оптималлаштириш ҳамда комбинацияланган ва комплекс даво самарасини ошириш йўли билан ББС бўлган фертил ёшдаги аёллар ҳаёт сифатини яхшилаш долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. «ББСнинг юқори частотаси туфайли уни аъзони сақлаб қолган ҳолда даволаш масалалари кўп ўн йилликлар давомида илғор маҳаллий ва хорижий онкологлар диққат марказида бўлиб қолмоқда, бу эса муаммонинг нафақат тиббий, балки ижтимоий аҳамиятини ҳам белгилаб беради» (Nguyen AD⁶, Yu JS⁷). Ҳозирги вақтда ББС аёллар репродуктив аъзолари ҳавфли ўсмалари ичида фақатгина клиник жиҳатдан босқичларга бўлинувчи ягонаси ҳисобланади. «Босқичларга бўлиш Гинеколог ва акушерлар ҳалқаро федерацияси (FIGO) мезонларига асосланган» (Arbyn M⁸). Cohen PA⁹ фикрига кўра, «ҳавфли ўсмалар

⁵ 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

⁶ Nguyen AD, Hoang MV, Nguyen CC. Medical costs for the treatment of cervical cancer at central hospitals in Vietnam. // Health Care Women Int. 2017 Nov 10:

⁷ Yu JS, Lee D, Lee SR, Lee JW, Choi CI, Jang TS, Kang KS, Kim KH. Chemical characterization of cytotoxic indole acetic acid derivative from mulberry fruit (*Morus alba* L.) against human cervical cancer. // Bioorg Chem. 2017 Nov 7;76:28-36.

⁸ Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, Petry KU, Leeson S, Bergeron C, Nieminen P, Gondry J, Reich O, Moss EL. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. // Lancet Oncol. 2017 Nov 7. pii: S1470-2045(17)30700-3.

патогенезида муҳим аҳамиятга эга бўлган ўсмаларнинг специфик биологик маркерларини излаш ва ўрганишда жадал ривожланиш жараёни, шубҳасиз, замонавий онкологиянинг аҳамиятли ютуқларидан бири бўлиб ҳисобланади». Уларнинг кўпчилиги етарли даражадаги аҳамиятли мустақил прогностик ва башорат омиллари бўлиб, баъзилари эса ушбу касалликнинг ўсмага қарши даволаш схемаларини танлашда ўз аҳамиятига эга.

ББСни даволашнинг ҳозирги босқичида шундай усуллар мавжуд: хирургик, кўшма нур терапияси, химиотерапия. Atreya S.¹⁰ фикрига кўра, «ББСни даволашнинг асосий усуллари хирургик ва нурлигича қолмоқда, лар алоҳида ва турли комбинацияларда қўлланиши мумкин. Ўтказиб юборилган ҳолларда травматик хирургик аралашув қўллашга тўғри келади, унинг ҳажми эса ўсма жараёнининг тарқанлигига тўғридан-тўғри боғлиқ». Ҳозирги вақтда дунёнинг турли клиникаларида ББС босқичларига боғлиқ равишда даволаш хусусиятлари бўйича тадқиқотлар фаол олиб борилмоқда. «Гинекологик ўсмаларнинг бошқа локализациясидаги турларига нисбатан ушбу беморларнинг нисбатан ёш эканлигини эътиборга олиб, аъзони сақлаб қолувчи даво усуллари жуда ҳам долзарб ҳисобланади» (Silver MI¹¹). Zhu H¹² тадқиқотларида кўрсатилишича, «ББС билан беморлар орасида фертил ёшдагилари 12% дан кам эмас». Ушбу ёш гуруҳидаги беморларнинг кўпчилиги касаллик аниқланганлигига қарамасдан, келажакда репродуктив вазифани амалга ошириш ниятида бўлишади. Бошқа тарафдан эса, «гормонга боғлиқ ўсмаларга нисбатан бу касалликнинг анча автоном ва агрессив кечишини эътиборга олсак, максимал равишда радикал таъсир қилиш зарурати туғилади» (Wang C¹³).

Адабиётларда келтирилган маълумотлар таҳлили ББС билан беморларни даволашда ижобий ривожланиш мавжудлигига қарамай, ҳозирги кунда фертил ёшдаги ББС билан беморларни даволаш самарасини баҳолаш ва диагностикани режалаштиришнинг ягона тактикаси мавжуд эмаслигини кўрсатмоқда. Шу сабабли, нафақат беморларни даволаш, балки аёл организмнинг асосий функцияларини сақлаб қолиш, ҳаёт сифатини анча яхшилаш, ижтимоий ва рухий реабилитация муддатларини қисқартириш имконини берувчи аъзони сақлаб қолувчи ва функционал-аёвчи ёндашувларни амалга ошириш ҳисобига ушбу патологияни комбинациялашган ва комплекс даволашни оптималлаштиришнинг янги йўллари излаш зарурати туғилади.

9Cohen PA. Questioning the value of margin status in treated cervical precancer. // *Lancet Oncol.* 2017 Nov 7. pii: S1470-2045(17)30839-2.

10 Atreya S. Referral Patterns of Gynecological Cancer Patients to a Palliative Medicine Unit: A 2 Years Retrospective Analysis. // *Indian J Palliat Care.* 2017 Oct-Dec;23(4):409-412.

11 Silver MI, Rositch AF, Phelan-Emrick DF, Gravitt PE. Uptake of HPV testing and extended cervical cancer screening intervals following cytology alone and Pap/HPV cotesting in women aged 30-65 years. // *Cancer Causes Control.* 2017 Nov 9.

12 Zhu H, Zeng Y, Zhou CC, Ye W. SNHG16/miR-216-5p/ZEB1 signal pathway contributes to the tumorigenesis of cervical cancer cells // *Arch Biochem Biophys.* 2017 Nov 7. pii: S0003-9861(17)30567-2.

13 Wang C, Raince J, Swamy U, Park SJ, Zaide L, Mesko S, Demanes DJ, Kamrava M. Clinical outcomes using image-guided interstitial brachytherapy for definitive cervical cancerpatients with high-risk clinical target volumes greater than 30 cc. // *Brachytherapy.* 2017 Nov 8. pii: S1538-4721(17)30479-8.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши ЎзР ССВ РИОРИАТМ АДСС-15.9.2. «Репродуктив система ва ошқозон-ичак тракти саратонларини даволаш технологияси модернизацияси» (2015-2017йй.) мавзусидаги илмий-тадқиқотлар режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аъзони сақлаб қолувчи хирургик даво ни оптималлаштириш ҳамда комбинациялашган ва комплекс даво самарасини ошириш йўли билан ББС билан фертил ёшдаги аёллар ҳаёт сифатини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ББС бирламчи диагностикасида тиббий визуализация турли усулларининг имкониятларини қиёсий жиҳатдан баҳолаш;

ББС билан фертил ёшдаги аёлларда тухумдонлар гормон ишлаб чиқариш фаолиятини сақлаб қолиш учун аъзони сақлаб қолувчи операция усулини ишлаб чиқиш;

гистерэктомия билан тухумдонлар транспозицияси бажарилганида жинсий гормонлар (прогестерон, эстроген) ҳамда кальций ва фосфор ионлари даражаси динамикасини ўрганиш;

фертил ёшдаги аёлларда бачадон экстирпацияси ва тухумдонларни олиб ташлаш ёки транспозициясидан кейин ҳаёт сифати кўрсаткичларини MENQOL сўровномасига асосан аниқлаш;

ББС билан беморларни комплекс даволашдан кейин яшаб қолиш кўрсаткичларини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2011 йилдан 2016 йилгача бўлган даврда ЎзР ССВ РИОваРИАТМ онкогинекология бўлимида текширилган ва даволанган T1b-2bN0-1M0 (I-III клиник) босқичлардаги бачадон бўйни саратони билан 135 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб клиник, ультрасонографик ва комплекс нур текширув натижалари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни бажариш давомида кольпоскопик, цитологик, ультратовуш текширувлари, магнит-резонанс томография ва статистик таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

ББС босқичлари ва ўсма жараёни тарқоқлигини ҳисобга олган ҳолда тиббий визуализациянинг замонавий усулларини қўллаб ва уларнинг информативлиги кўрсаткичларини аниқлаб, касаллик диагностикаси комплекси оптималлаштирилган;

тухумдонларни озиклантирувчи «оёқча»да ва воронка-чаноқ боғламида жойлашган қон томир-асаб боғланишларни сақлаб қолган ҳолда қорин бўшлиғи юқори қаватига транспозицияси билан кенгайтирилган гистерэктомия амалиёти такомиллаштирилган;

ББС билан беморларни комбинациялашган даво усулида гистерэктомия ҳамда тухумдонлар морфофункционал ҳолатини сақлаб қолиш ва транспозициясини назарда тутувчи оптималлаштирилган схемаси

қўлланганда MENQOL сўровномаси бўйича ҳаёт сифатини яхшиланиши исботланган;

ББС билан беморларни комбинациялашган даво усулида тухумдонлар морфофункционал ҳолатини сақлаб қолиш ҳамда нур ва регионар артериачи полихимиотерапия турли вариантларини назарда тутувчи оптималлаштирилган схемаси қўлланганда яшаб қолиш кўрсаткичларининг яхшиланиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ББС билан фертил ёшдаги беморларда бачадон ва тухумдонлар органик ва функционал ҳолатини ўрганиш ва баҳолаш имконини берувчи тиббий визуализация усулларининг қўлланиши, СА-125 ўсма маркери ва жинсий гормонлар(эстроген, прогестерон)нинг аниқланиши, шунингдек, беморларни танлашнинг ишлаб чиқилган мезони аъзони сақлаб қолувчи операцияларга кўрсатмаларни оптималлаштириш имконини берган;

ББС билан фертил ёшдаги аёлларда кенгайтирилган гистерэктомиа бажаришда тухумдонлар транспозициясининг таклиф этилган усули уларнинг гормон ишлаб чиқиш фаолиятини сақлаб қолиш ва ортикларни операциядан кейинги нурланиш соҳасидан чиқариш йўли билан нурли ахталашнинг олдини олиш имконини берган;

ББС билан беморларни комбинацияланган даволашнинг оптималлаштирилган схемасини тухумдонлар транспозицияси билан кенгайтирилган экстирпация ҳамда нурли ва регионар артериачи полихимиотерапия турли вариантлари билан қўллаш ҳаёт сифатини сақлаб қолиш ва яшаб қолиш кўрсаткичларини яхшилаш билан даволашнинг юқори самарасини таъминлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги қўлланган замонавий, амалиётда кенг қўлланиувчи клиник, экспериментал, морфологик, статистик усуллар билан асосланган. Олинган барча натижа ва хулосалар далилий тиббиёт принципларига асосланган. Статистик ишлов бериш олинган натижаларнинг ишончилигини тасдиқлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олинган хулоса ва таклифлар назарий аҳамият касб этиб, ББС билан фертил ёшдаги аёлларнинг диагностикаси ва даволаш хусусиятларини ўрганишга катта ҳисса қўшишидан иборат. Ўтказилган тадқиқот тухумдонлар морфофункционал ҳолатини сақлаб қолувчи операцияни ҳамда нурли ва регионар артериачи полихимиотерапия турли вариантларини назарда тутувчи ушбу патологияни комбинациялашган даволашнинг таклиф этилган оптималлаштирилган схемасини қўллаш натижасида яшаб қолиш кўрсаткичларининг яхшиланиши исботлаган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ББС билан фертил ёшдаги аёлларда кенгайтирилган гистерэктомиyani бажаришда ишлаб чиқилган ва клиник амалиётга татбиқ этилган тухумдонлар транспозицияси усули уларнинг гормон ишлаб чиқариш фаолиятини сақлаб қолиш ҳамда ортикларни операциядан кейинги нурланиш соҳасидан чиқариш йўли билан нурли ахталашнинг олдини олиш имконини берганлигидан иборат.

ББС билан беморларни комбинациялашган даволашнинг оптималлаштирилган схемасининг қўлланиши ҳаёт сифатини сақлаб қолиш ва яшаб қолиш кўрсаткичларини яхшилаш билан даволашнинг юқори самарасини таъминлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ББС билан фертил ёшдаги аёлларни даволаш натижаларини яхшилашга бағишланган тадқиқот бўйича олинган илмий натижалар асосида:

гормон ишлаб чиқарувчи фаолиятни сақлаб қолиш ва нурли ахталашнинг олдини олишга қаратилган «тухумдонларни озиқлантирувчи «оёқча»да ва воронка-чаноқ боғламида жойлашган қон томир-асаб боғланишларни сақлаб қолган ҳолда қорин бўшлиғи юқори қаватига транспозицияси билан кенгайтирилган гистерэктомия усули» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 9 сентябрдаги 8н-д/25-сон маълумотномаси) таклиф этилган. Ишлаб чиқилган усул операциядан кейинги даврда фертил ёшдаги аёллар ҳаёт сифати кўрсаткичларини 2,3-5,2 баробар яхшилаш имконини берган;

фертил ёшдаги аёлларда ББС диагностикаси ва даволаш сифатини яхшилаш бўйича бажарилган диссертация ишининг олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалий фаолиятига, хусусан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббий маркази, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббий марказининг Жиззах филиали фаолиятига, шунингдек, Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг ультратовуш диагностикаси билан онкология кафедраси ўқув жараёнига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 9 сентябрдаги 8н-д/25-сон маълумотномаси). Таклиф этилган комплекс ёндашувнинг қўлланиши ББС билан фертил ёшдаги аёлларнинг узок муддатли яшаб қолиш кўрсаткичларини уч йиллик муддатга келиб 78,6% дан 87,4% гача яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 9 та илмий-амалий конгресс ва конференцияларда, шу жумладан, 4 та халқаро ва 5 та республика анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган, шу жумладан 4 та мақола, улардан 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси ОАК докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этган илмий нашрларда чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган текширувнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, текширув мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари

тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйинчаси саратони диагностикаси ва даволашнинг замонавий жиҳатлари**», деб номланган биринчи боби адабиётлар шарҳига бағишланган ва бешта бўлимдан иборат. Уларда ББС муаммосининг ҳолати ҳақидаги маълумотлар, клиник жиҳатлар ва замонавий таснифлаш, диагностика хусусиятлари ва ушбу патологияни даволашнинг асосий йўналишлари таҳлил қилинган. Адабиётлар шарҳида ББС идентификацияси ва дифференциациясининг кўпчилик жиҳатларида ноаниқликлар мавжудлигига урғу бериб ўтилган. Диагностика мезонлари ва турли усулларини стандартлаштириш масалаларида илмий изланишларни такомиллаштириш мақсадга мувофиқлиги хулоса сифатида келтирилган. Таҳлил қилинган маълумотларни умумлаштирувчи хулосалар бобни яқунлаган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг умумий тавсифи ва текширув усуллари**», деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва шунингдек, қўлланган текширувлар ҳақида маълумот кўрсатилган.

Тадқиқотга 2011 йилдан 2016 йилгача бўлган даврда ЎзР ССВ РИОваРИАТМ онкогинекология бўлимида текширилган ва даволанган ББС билан фертил ёшдаги 135 нафар аёл киритилган. Барча ҳолларда касалликнинг $T_{1b-2b}N_{0-1}M_0$ (I-III клиник) босқичи аниқланган. Тадқиқотнинг белгиланган вазифаларига биноан хирургик даво усули ва комбинациялашган ва комплекс даво таркибида химиотерапиянинг турига қараб беморлар икки гуруҳга бўлинган (1-жадвал). Асосий гуруҳга комбинациялашган ва комплекс даво таркибида хирургик даво сифатида тухумдонларни сақлаб қолган ёки транспозиция ўтказилган ҳолда бачадон экстирпацияси бажарилган 63 та (46,7%) бемор киритилган. Назорат гуруҳини эса комбинациялашган ва комплекс даво таркибида тухумдонларни сақлаб қолмаган ҳолда бачадон экстирпацияси бажарилган 72 та (53,3%) бемор ташкил этган. Ўтказилган даво турига қараб ҳар бир беморлар гуруҳи яна тақсимланган:

- 1 – операция билан қўшма нур терапияси (ҚНТ);
- 2 – тизимли полихимиотерапия, операция ва ҚНТ;
- 3 – эндоартериал регионар узок вақт полихимиотерапия (ЭАРУПХТ), операция ва ҚНТ.

Беморлар ёши 20 дан 45 гача эди – энг меҳнатга қобилиятли вақт. Касалланиш чўққиси 29-45 ёшларга тўғри келиб, беморларнинг ўртача ёши $37,6 \pm 2,1$ ни ташкил этди.

Бирламчи ўчоқ ҳолати ва ўсма жараёни тарқоклиги қуйидагича баҳоланди: ўсманинг жойлашуви (олдинги лаб, орқа лаб, экзоцервикс ёки

эндоцервикс) атроф тўқима ва аъзоларга тарқалиши бор/йўқ, ўсма ўлчамлари, ўсишнинг шакли, параметрал клетчатканинг ҳолати, регионар лимфа тугунларга метастазлар. Ўсишнинг макроскопик турига қараб, ББС билан беморларда, асосан, ўсма экзофит ва эндофит ўсган турлари учради – 56 (41,5%) ва 47 (34,8%), тегишли равишда. 32 та (23,7%) беморда эса ўсманинг аралаш тури аниқланди.

1-жадвал

Даволаш турига боғлиқ равишда бачадон бўйинчаси саратони билан беморларнинг тақсимланиши (n=135)

| Даволаш тури | TNM бўйича босқич | Асосий гуруҳ (n=63) | | Назорат гуруҳи (n=72) | |
|---------------------------------|--|---------------------|------|-----------------------|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % |
| 1. Операция + ҚНТ | T _{1b-2a} N ₀ M ₀ | 19 | 30,2 | 21 | 29,2 |
| 2. Тизимли ПХТ + операция + ҚНТ | T _{2b} N ₀₋₁ M ₀ | 23 | 36,5 | 27 | 37,5 |
| 3. ЭАРУПХТ+ операция + ҚНТ | T _{2b} N ₀₋₁ M ₀ | 21 | 33,3 | 24 | 33,3 |
| Жами | | 63 | 100 | 72 | 100 |

Ўсманинг морфологик тузилиши ҳам ўрганилди. Диагноз барча 135 та (100%) беморда тасдиқланди. Барча 135 та беморда гистологик жиҳатдан мугузланиш билан ёки мугузланишсиз ясси ҳужайрали ББС аниқланди, аденокарцинома аниқланган беморларда тухумдонларга метастазланиш хавфи юқори бўлганлиги учун тадқиқотга киритилмади, чунки тадқиқотнинг асосий кўрсаткичи бўлиб тухумдонларнинг транспозицияси билан бажарилган оператив давони анъанавий ортиқлари билан бажарилган экстирпация билан таққослаш ҳисобланади.

Саратоннинг биологик кўрсаткичларидан бири – унинг дифференциалланиш даражасидир. Ўсма ҳужайраларининг гистопатологик дифференциалланишига кўра: G1 – юқори даражали дифференциалланиш 46 та (34,1%) беморда, G2 – ўртача даражали дифференциалланиш 70 та (51,9%) ва G3 – паст даражали дифференциалланиш 19 та (14,1%) беморда аниқланди. Касалликнинг босқичланиши TNM Ҳалқаро клиник классификациясига асосан ўтказилди (2-жадвал).

2-жадвал

Касаллик босқичи ва TNM тизими бўйича бачадон бўйинчаси саратони билан беморларнинг тақсимланиши (n=135)

| TNM | FIGO | Асосий гуруҳ (n=63) | | Назорат гуруҳи (n=72) | | Жами (n=135) | |
|---|------|---------------------|------|-----------------------|------|--------------|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| T _{1b} N ₀ M ₀ | IB | 7 | 11,1 | 6 | 8,3 | 13 | 9,6 |
| T _{2a} N ₀ M ₀ | IIA | 12 | 19,0 | 15 | 20,8 | 27 | 20,0 |
| T _{2b} N ₀ M ₀ | IIB | 39 | 61,9 | 47 | 65,2 | 86 | 63,7 |

| | | | | | | | |
|---|----|---|-----|---|-----|---|-----|
| T _{2b} N ₁ M ₀ | ШВ | 5 | 7,9 | 4 | 5,5 | 9 | 6,7 |
|---|----|---|-----|---|-----|---|-----|

Такдим этилган маълумотларга кўра, кўпчилик (63,7%) беморларда касалликнинг IIВ босқичи учради. ББСнинг IIВ босқичи 6,7%, IА босқичи 20,0% ва IВ босқичи 9,6% беморларда аниқланди.

Ушбу гуруҳ беморларини даволаш натижаларини баҳолаш учун ўсма жараёни тарқоклигини баҳолаш ва мавжуд бўлган асоратларни аниқлашга қаратилган клиник-лаборатор ва инструментал усуллар қўлланди, жумладан, гинекологик кўрик, УТТ, кўкрак қафаси рентгенографияси, ректоскопия, компьютер томография, цистоскопия, гистологик ва иммунологик текширувлар, шунингдек, ЖССТ системаси, Карновский шкаласи ва MENQOL сўровномаси бўйича динамикада беморлар ҳаёт сифатини баҳолаш.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйинчаси саратони комплекс инструментал диагностикасининг самарадорлигини баҳолаш**», деб номланган учинчи бобида турли текширув усулларининг натижалари такдим этилган.

ББС диагностикаси турли усулларининг сезгирлиги ва спецификлиги таҳлил қилинганида, цитологик усулнинг энг паст кўрсаткичлари аниқланди – тегишли равишда 46,4% ва 71,2%.

ББС билан беморлар кул ранг режимда текширилганида (В-режим), бачадон бўйинчасининг дастлабки ўлчамлари 8,9 дан 347,5 см³ гача оралиқда, ўртача 62,4±4,5 см³ ни ташкил қилди. 27,4% кузатувларда бачадон бўйинчасининг дастлабки ҳажми 30 см³ дан ортмаган, 43,9% кузатувларда – 50 см³ дан ортмаган, 28,7% кузатувларда –50-80 см³ оралиғида бўлган.

FIGO классификацияси бўйича бачадон бўйинчасининг ҳажми IВ босқичда 12,5±3,4 см³ (6,3 дан 22,4 см³ гача), IА босқичда – 23,2±11,5 см³ (8,7 дан 44,6 см³ гача), IIВ босқичда – 55,6±14,2 см³ (19,8 дан 103,7 см³ гача) ва IIIВ босқичда – 64,7±14,7 см³ (17,6 дан 147,3 см³ гача) ўлчамларга эга бўлди.

IIIВ босқичда УТТ натижаларига кўра, аъзонинг текис контурлари, аниқ чегаралари ва тўғри шакли аниқланмаслиги хосдир. Бундан ташқари, бир қатор кузатувларда IIIВ босқичда эхографик зичлиги пасайган (25,4%) соҳаларнинг аниқланган, бу эса IА босқичдагига (9,5%) нисбатан янада пастроқдир. ББС билан беморларда ўсманинг ўртача ҳажми 20,1±2,7 см³, МРТ натижаларига кўра эса бу кўрсаткич 28,6±3,8 см³ ни ташкил қилди. Ўсма жараёни борлиги ҳисобига бачадон бўйинчасининг ўлчамлари катталашган, бу кўрсаткичлар УТТ ва МРТ натижаларига кўра фарқларга эга бўлди. Масалан, УТТ натижаларига кўра бачадон бўйинчасининг ўртача ўлчамлари 41,2±2,7 мм ни, МРТ натижаларига кўра эса 45,4±2,5 мм ни ташкил қилган. Шундай қилиб, МРТ натижаларига кўра, бачадон бўйинчасининг ҳам, ўсма тўқимасининг ҳам ўлчамлари УТТ да олинган шу ўлчамларга нисбатан каттароқ бўлган.

Бирламчи ўсма ўлчамларининг катталашиши билан бирга катталашган лимфа тугунлари аниқланиш частотаси ҳам ўсиб боради ва T2 босқичда УТТ натижаларига кўра 16,4% га, МРТ натижаларига кўра эса 23,5% га етиб

боради. Катталашган регионар лимфа тугунлари аниқланиш частотасининг бирламчи ўсма ўлчамларига боғлиқлиги статистик ишончлидир ($p < 0,05$).

Ўсма жараёни характеристикалари (бирламчи ўсма ўлчамлари, регионар лимфа тугунларининг зарарланиши) УТТ ва МРТ натижалари билан таҳлил қилинганда, барча 135 нафар бемордаги операциядан олдинги УТТ да кўрсаткичларнинг нисбатан мос келиши 112 та ҳолатда, МРТ даги кўрсаткичлар эса 123 та беморда кузатилди.

Чаноқ лимфа тугунлари ҳолатини МРТ текшируви натижалари гистологик текширув натижалари билан 40 тадан 32 (80,0% (95% CI: 65,01% - 89,53%)) ҳолатда мос келди. Булардан 13 (32,5% (95% CI: 18,66% - 46,25%)) ҳолатда – чаноқ лимфа тугунларида метастатик ўзгаришлар борлиги ва 19 (47,5% (95% CI: 33,29% - 62,81%)) ҳолатда – метастатик зарарланиш йўқлигида.

Шундай қилиб, $T_{1b-2b}N_0M_0$ босқичдаги ББС диагностикаси турли усуллари информативлиги таҳлил қилинганда, цитологик усул сезгирлигининг нисбатан паст кўрсаткичлари – 46,4% ва баланд бўлмаган спецификлик кўрсаткичлари – 71,2% аниқланди. Кольпоскопияда эса батамом тесқари манзара аниқланди: усул сезгирлиги – 72,3%, спецификлик эса – 45,8%. Ушбу усуллар биргаликда қўлланганда, ҳар бир усул учун «етишмаётган» кўрсаткични кўтариш ва тенглаштириш ҳисобига тегишли равишда 76,5% ва 71,5% га етказиб, диагностика самарасини ошириш имконини беради.

Ўсма жараёни тарқалганлиги характеристикалари (бирламчи ўсма ўлчамлари, регионар лимфа тугунларининг зарарланиши, параметрал клетчатка ҳолати) нур ташхис усуллари натижалари билан таҳлил қилинганда, чаноқ лимфа тугунлари ҳолатини баҳолашда УТТ сезгирлиги 77,7% ни, спецификлиги – 63,3% ни, МРТ эса – тегишли равишда 83,3% ва 76,6% ни ташкил қилди. Параметрал клетчатка инфилтрациясини баҳолашда эса УТТ сезгирлиги 32,4%, спецификлиги – 81,8% ни, МРТ эса – тегишли равишда 83,3% ва 76,6% ни ташкил қилди. Операциядан олдинги УТТ хулосасининг якуний ташхис билан мос келиши 112 (82,9%) ҳолатни, МРТ да эса 123 (91,1%) ни ташкил қилди.

Намойиш этилган текширув натижалари таққосланганда: бимануал ва УТТ натижаларининг мос келиши 135 тадан 58 (43,00% (95% CI: 29,75% - 29,48%)) ҳолатда кузатилди, 77 та беморда (57,04% (95% CI: 41,18% - 70,52%)) эса мослик аниқланмади.

МРТ натижаларини бимануал текшириш натижалари билан таққосланганда, мосликлар 112 тадан 63 ҳолатда (56,25% (95% CI: 41,18% - 70,52%)), мос келмаслик эса 49 ҳолатда (43,75% (95% CI: 29,48% - 58,82%)) аниқланди. Бу ҳолатда, МРТ нинг УТТ га нисбатан баландроқ сезгирлиги кузатилади, ваҳоланки, статистик жиҳатдан сезиларли фарқланиш топилмади ($p=0,12$).

Диссертациянинг «Бачадон бўйинчаси саратони билан беморларни тухумдонларни сақлаб қолган ва транспозицияси усулида хирургик

даволаш хусусиятлари», деб номланган тўртинчи бобида таклиф этилган операция усули натижалари ёритилган.

ББС билан фертил ёшдаги беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, уларда гормонал, жинсий ва рухий-эмоционал фаолиятларни сақлаб қолиш мақсадида биз ўз ичига радикал гистерэктомия, тухумдонларни сақлаб қолиш ва уларни латерал транспозицияси, нур ҳамда полихимиотерапия ва ЭАРУПХТ ни ўз ичига олган комбинациялашган ва комплекс давонинг оптималлаштирилган схемаларини қўлладик.

Тухумдонлар транспозицияси билан бачадон кенгайтирилган экстирпациясининг фарқли хусусияти бачадон ортиқлари (тухумдонлар ва бачадон найлари) ва воронка-чаноқ боғламида жойлашган қон томир-асаб боғланишларини сақлаб қолиш ҳисобланади. Транспозиция натижасида тухумдонлар озиклантирувчи «оёқчада» қорин бўшлиғининг юқори қаватига ўтказилади. Бунда уларни операциядан кейинги нурланиш соҳасидан чиқариш ва нурли ахталашнинг олдини олишга эришилади.

Тухумдонлар транспозицияси усулининг қўлланишининг мақсадлари:

- жинсий гормонлар секрециясини сақлаб қолиш;
- тухумдонларнинг нейроциркулятор занжирни бошқаришда иштирокини сақлаб қолиш;
- эрта остеопороз ривожланишига тўсқинлик қилиш;
- оқсил ва липидлар алмашинуви турғунлигини сақлаб қолиш;
- фертил ёшдаги аёлларда гомеостазни қувватлаш.

ББС билан операция бажарилган барча беморларда албатта кенгайтирилган лимфодиссекция ўтказилди.

Қон томир-асаб боғламининг қорин парда ичи ўтказилиб, бачадон ортиқларининг қорин бўшлиғидан жойлашиши уларнинг меъёрда фаолият кўрсатиши учун қулай шароитлар яратади ва бизнинг усулда тухумдонлар транспозициясини ўтказишнинг муҳим жиҳатларидан бўлиб ҳисбланади.

Тухумдонлар транспозицияси бир неча босқичларда ўтказилади:

тухумдон ва бачадон найи қон томир «оёқчаси» бўйлаб 10-12 см узунликда ажратилади; беморнинг анатомик хусусиятларига қараб бу узунлик ўзгариши мумкин;

тухумдонлар юқори ва пастки қутблари тантал қисқичлар билан белгиланади, уларнинг бириктирилиши алоҳида ипак тугунлар билан амалга оширилади; натижада уларни қорин бўшлиғи рентгенографиясида осонгина кўриш имконияти юзага келади;

қисқичлар ёрдамида ортиқлар қорин парда ичи юқори қаватига ёнбош каналлар орқали ўтказилади. Қон томир «оёқчаси» айланиб, букилиб ёки босилиб қолиши, чўзилиб кетишига йўл қўймаслик учун устидан қатъий назорат зарур бўлади. Акс ҳолда, қон айланиши бузилиши натижасида тухумдонлар ишемияси ва некрозига олиб келиши мумкин;

ковурға ости соҳасида қорин деворининг ёнбош қисмларига ортиқларнинг алоҳида ипак тугунлар билан бириктирилиши бажарилади; бу билан қўшимча тешиқлар ҳосил бўлиши ва уларга ичак ковузлокларининг кириб қолиши олди олинади; қон томир «оёқчаси» қорин пардага ўралган

ҳолида қорин ёнбош девори қорин пардасига тез-тез тугунли чоклар билан бириктирилади ва шу йўл билан тухумдонларни операциядан кейинги нурланиш соҳасидан чиқаришга эришилади; топометрия ўтказилганида уларнинг жойлашуви қорин бўшлиғи рентгенограммасида аниқланади.

Кейинчалик асосий босқич бажарилади – бачадон кенгайтирилган экстирпацияси, у бачадонни қиннинг юқори учдан бир қисми ва паракольпал клетчатки билан бирга олиб ташлаш, икки томонлама ёнбош-ёпқич лимфаденэктомиyani ўз ичига олади. Хирургик ҳаракатларнинг бундай кетма-кетлиги тухумдонлар ва қон томир «оёқча»ларининг сақлаб қолинишини таъминлайди.

Қорин парда бутунлиги ва ичак қовузлоклари анатомик ҳолати тиклангандан сўнг ортиқлар жойлашувининг кўшимча визуал назорати ўтказилади. Аъзолар олиб ташланганидан сўнг операцион жароҳатда асосий анатомик тузилмалар аниқ кўринади: қон томир-асаб боғламлари (умумий, ташқи ва ички ёнбош артериялари ва веналари), сийдик найлари, ёпқич нервлар, қиннинг чўлтоғи, сийдик қопи ва тўғри ичак. Ингичка ичак қовузлоклари қорин бўшлиғининг юқори қаватида бириктирилган.

Тухумдонлар транспозициясидан сўнг беморларга нур терапияси ўтказилди. Икки босқичли ҚНТ дистанцион телегамматерапия (ДТГТ) ва бўшлиқ ичи брахитерапияни ўз ичига олган. ДТГТ ни «Theratron» ёки «АГАТ-Р» аппаратида ўтказилиб, бўлинган даво курси РОД 2 Гр дан СОД 50 Гр гача, ҳафтасига 5 кун ўтказилган. Брахитерапия эса «Гаммамед» аппаратида РОД 5 Гр дан СОД 45-55 Гр гача, кунора ўтказилган.

Шундай қилиб, ББС да тухумдонларни сақлаб қолган ва транспозицияси билан радикал гистерэктомиyanинг таклиф этилган усули анъанавий ортиқлари билан бажарилган бачадон экстирпацияси билан таққосланганида, операциядан кейинги асоратлар частотасининг ишончли равишда ортишига олиб келмайди ва тегишли равишда 14,3% ва 12,5% ни ташкил этади.

Операциядан кейинги асоратлар частотасини таққослаш мақсадида тадқиқот гуруҳлари бўйича маълумотларни тақдим этамиз: асосий гуруҳнинг 12,7% (8 та) беморида ва назорат гуруҳининг 12,5% (9 та) беморида динамик мониторинг давомида бир томонлама ва ёки икки томонлама лимфа кисталари аниқланди, улар консерватив ёки каминвазив хирургик даволанди (УТТ назорати остида киста таркибидаги суюқлик аспирация қилинда ва бўшлиғига антибиотик юбрилди). Ҳар бир гуруҳда 1 та ҳолатда (1,6% ва 1,4%) операциядан кейинги даврда операцион жароҳатнинг йиринглаши кузатилди ва консерватив даво ўтказилди. Операциядан бир йил ўтгач транспозиция бажарилган тухумдоннинг кистаси асосий гуруҳнинг 1 та (1,6%) беморида аниқланди, консерватив даво ўтказилгач у бартараф этилди.

Диссертациянинг «**Фертил ёшдаги аёлларда бачадон бўйинчаси саратонини комплекс даволаш натижалари**», деб номланган бешинчи бобида даволашнинг узоқ муддатдаги натижалари ёритиб берилган.

Тухумдонлар транспозицияси ўтказилган ва овариэктомиya бажарилган беморларда климактерик синдром намоян бўлишининг даражаси

таққосланганда, транспозиция бажарилган бир тухумдон билан аёлларда минимал, овариэктомиядан сўнг эса максимал ўзгаришлар аниқланди.

Кўрсатиб ўтилдики, тухумдонлар транспозицияси бажарилмаган ББС билан беморларда эстрадиол (операциядан олдингига нисбатан 41,7% гача) ва прогестерон (операциядан олдингига нисбатан фақатгина 5,2%) даражасининг кучли пасайиши кузатилди, тухумдонлар транспозицияси бажарилган беморлар гуруҳида эса ушбу гормонлар даражаси бироз камайган, лекин дастлабки кўрсаткичларга яқин бўлган (тегишли равишда 90% ва 89,9%).

3-жадвал

Бачадон бўйинчаси саратони билан таққосланаётган беморлар гуруҳларида жинсий гормонлар даражасининг динамикаси

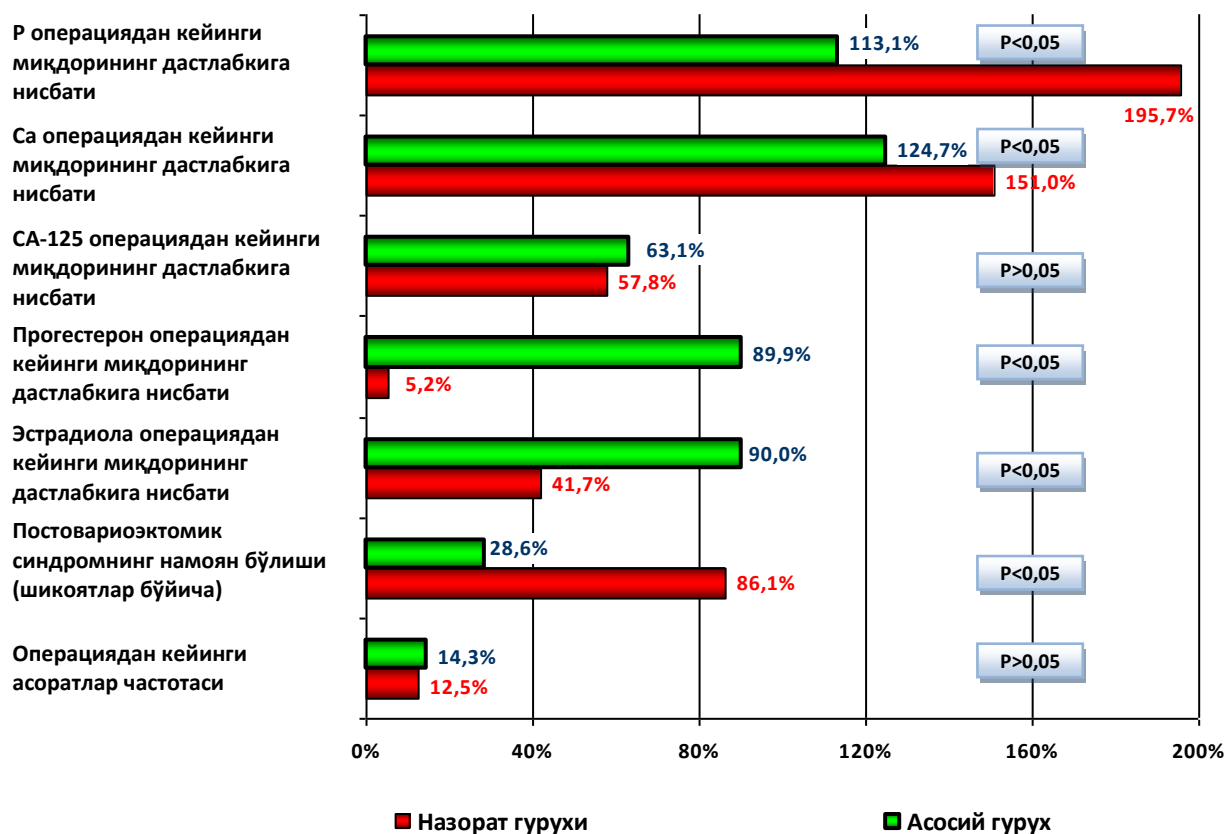
| Даво усули ва TNM бўйича босқич | Давлашгача | | Даволашдаш сўнг | |
|--|------------|-------------|----------------------|-----------------------|
| | Эстрадиол | Прогестерон | Эстрадиол | Прогестерон |
| Асосий гуруҳ | | | | |
| 1) операция + ҚНТ (T _{1b-2a} N ₀ M ₀) | 186,2±19,3 | 0,95±0,14 | 172,6±32,4 P>0,05 | 0,88±0,17 P>0,05 |
| 2) тизимли ПХТ + операция + ҚНТ (T _{2b} N ₀₋₁ M ₀) | 180,5±17,1 | 0,90±0,12 | 163,7±29,4 P>0,05 | 0,84±0,16 P>0,05 |
| 3) ЭАРУПХТ + операция + ҚНТ (T _{2b} N ₀₋₁ M ₀) | 175,8±15,6 | 0,84±0,09 | 157,6±26,1 P>0,05 | 0,77±0,14 P>0,05 |
| Назорат гуруҳи | | | | |
| 1) операция + ҚНТ (T _{1b-2a} N ₀ M ₀) | 181,4±18,1 | 1,05±0,17 | 76,8±9,0 P<0,001* | 0,06±0,02 P<0,001* |
| P – асосий гуруҳга нисбатан | P>0,05 | P>0,05 | P<0,001 | P<0,001 |
| 2) тизимли ПХТ + операция + ҚНТ (T _{2b} N ₀₋₁ M ₀) | 174,6±19,2 | 0,98±0,14 | 74,3±8,6 P<0,001* | 0,05±0,01 P<0,001* |
| P – асосий гуруҳга нисбатан | P>0,05 | P>0,05 | P<0,001 | P<0,001 |
| 3) ЭАРУПХТ + операция + ҚНТ (T _{2b} N ₀₋₁ M ₀) | 169,6±18,5 | 0,90±0,12 | 70,1±8,0 P<0,001* | 0,04±0,01 P<0,001* |
| P – асосий гуруҳга нисбатан | P>0,05 | P>0,05 | P<0,001 | P<0,001 |

Илова: P* – операциядан олдинги даражага нисбатан фарқ ишончилиги.

ББС билан беморлар қон зардобиди СА-125 маркери даражаси хирургик аралашувдан сўнг камайди, лекин таққосланаётган икки гуруҳда ҳам бири-бирига яқин бўлган (асосий гуруҳда 63,1%га, назорат гуруҳида эса 57,8% га камайган) (3-жадвал).

Оператив даво ўтказилганидан кейин беморлар қон зардобиди кальций ва фосфор ионлари даражасини ўрганиш тухумдонлар транспозицияси бажарилмаган назорат гуруҳида кучли гиперкальциемия (дастлабкига нисбатан 151%) ва гиперфосфатемия (дастлабкига нисбатан 195,7%) борлигини ва тухумдонлар транспозицияси бажарилган асосий гуруҳда бу

кўрсаткичларнинг физиологик меърдан бировгина ортиқлигини (тегишли равишда 124,7% ва 113,1%) аниқлади (1-расм).



1-расм. Тадқиқот гуруҳларида клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг қиёсий кўрсаткичлари

ББС билан беморларни даволашгача ва ундан 3 ойдан 12 ойгача ўтган муддатларда гормонал, рухий-эмоционал ва жинсий ҳолатни комплекс баҳолаш улар тикланишининг қуйидаги хусусиятларини аниқлаш имконини берди: тухумдонлар транспозицияси бажарилган беморлар ҳаёт сифатини акс эттирувчи гормонал, рухий-эмоционал ва жинсий ҳолат дастлабки кўрсаткичлардан даволашдан кейин ва 1 йил кузатувдан сўнг ишончли фарқларга эга бўлмаган. Назорат гуруҳида эса шу муддатларда MENQOL сўровномаси бўйича балларнинг вазомотор белгилар бўйича 279,6% (дастлабки кўрсаткичларга нисбатан даволашдан кейин) ва 311,5% га (1 йиллик кузатувдан сўнг), рухий-эмоционал ҳолат бўйича 408,1% ва 558%, жисмоний ҳолат бўйича 199,6% ва 270,5% ҳамда жинсий ҳолат бўйича 225,5% ва 384,5% ортиши кузатилган (P<0,05).

ББС билан беморлар узоқ муддат яшаб қолиш ўртача кўрсаткичи асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан баландроқ бўлди, бу эса ушбу беморлар гормонал, рухий-эмоционал ва жинсий ҳолатлари ҳисобига ҳаёт сифатининг юқорилиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Умуман олганда, 3 йиллик яшаб қолиш кўрсаткичи 78,6% дан 87,4% гача яхшиланди.

ХУЛОСА

1. T1b-2bN0M0 босқичлардаги ББС диагностикаси турли усулларининг информативлиги таҳлил қилинганида, цитологик усул сезгирлигининг нисбатан паст кўрсаткичлари – 46,4% ва унча баланд бўлмаган спецификлик кўрсаткичи – 71,2% аниқланди. Кольпоскопияда эса бутунлай тескари манзара аниқланди: унинг сезгирлиги 72,3%, спецификлиги эса 45,8% ни ташкил қилди. Бу усуллар биргаликда қўлланганда, ҳар бир усул учун «етишмаётган» кўрсаткични кўтариш ва тенглаштириш ҳисобига тегишли равишда 76,7% ва 71,5% га етказиб, диагностика самарасини ошириш имконини берган.

2. Ўсма жараёни тарқалганлиги характеристикалари (бирламчи ўсма ўлчамлари, регионар лимфа тугунларининг зарарланиши, параметрал клетчатка ҳолати) нур ташхис усуллари натижалари билан таҳлил қилинганида, чаноқ лимфа тугунлари ҳолатини баҳолашда УТТ сезгирлиги 77,7% ни, спецификлиги – 63,3% ни, МРТ эса – тегишли равишда 83,3% ва 76,6% ни ташкил қилди. Параметрал клетчатка инфильтрациясини баҳолашда эса УТТ сезгирлиги 32,4%, спецификлиги – 81,8% ни, МРТ эса – тегишли равишда 83,3% ва 76,6% ни ташкил қилди. Операциядан олдинги УТТ хулосасининг якуний ташхис билан мос келиши 112 (82,9%) ҳолатни, МРТ да эса 123 (91,1%) ни ташкил қилди.

3. ББС билан фертил ёшдаги аёлларда озиклантирувчи «оёқчада» қорин бўшлиғининг юқори қаватига тухумдонлар транспозицияси билан кенгайтирилган бачадон экстирпацияси таклиф этилган усули унинг қон томир-асаб боғланишларини ва гормон ишлаб чиқариш фаолиятини сақлаб қолиш ҳамда ортиқларни операциядан кейинги нурланиш соҳасидан чиқариш йўли билан нурли ахталашнинг олдини олиш имконини берган.

4. Тухумдонлар транспозицияси бажарилмаган ББС билан беморларда эстрадиол (операциядан олдингига нисбатан 41,7% гача; $P < 0,001$) ва прогестерон (5,2% гача; $P < 0,001$) даражасининг кучли пасайиши кузатилди, тухумдонлар транспозицияси бажарилган беморлар гуруҳида эса ушбу гормонлар даражаси бироз камайган, лекин дастлабки кўрсаткичларга яқин бўлган (тегишли равишда 90% ва 89,9%).

5. Тухумдонлар транспозицияси бажарилмасдан ўтказилган оператив даводан кейин қон зардобида кальций (дастлабкига нисбатан 51%) ва фосфор (дастлабкига нисбатан 95,7%) миқдорининг ишончли ($P < 0,05$) ортиши ва ортиқлар сақланиб қолинганида бу кўрсаткичларнинг физиологик меъёрдан бирозгина ортиқлигини (тегишли равишда 24,7% ва 13,1%) кузатилди.

6. Тухумдонлар транспозициясисиз ўтказилган гистерэктомиядан сўнг ББС билан беморларда ўринбосар гормонотерапия ўзказилишга қарамай, MENQOL сўровномаси бўйича ҳаёт сифати кўрсаткичлари ортиқлар сақланиб қолинган гуруҳдагиларга нисбатан ўртача 2,3-5,2 баробарга ($P < 0,05$) ёмонроқ эканлиги аниқланди.

7. ББС билан беморлар узоқ муддат яшаб қолиш ўртача кўрсаткичи асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан баландроқ бўлди ва 3 йиллик

муддатга келиб 78,6% дан 87,4% гача яхшиланди, бу эса ушбу беморларда гормонал, руҳий-эмоционал ва жинсий ҳолатлари ҳисобига ҳаёт сифатининг юқорилиги билан боғлиқ.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ХИРУРГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА и ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

НАВРУЗОВА ВИСОЛА САРИМБЕКОВНА

**ПЛАНИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

14.00.14 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ - 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.1.PhD/Tib80.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

| | |
|-------------------------------|--|
| Научный руководитель: | Юлдашева Наргиза Шавкатовна доктор медицинских наук |
| Официальные оппоненты: | Юсупбеков Абдоржон Ахмеджанович доктор медицинских наук Атаханова Нигора Эргашевна доктор медицинских наук, профессор |
| Ведущая организация: | Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (Республика Казахстан) |

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100115, г.Ташкент, ул.Кичик халка йули,10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова (зарегистрирована за № 24). Адрес: 100115, г.Ташкент, ул. Кичик халка йули, 10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2018 года).

Ф.Г. Назыров
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

А.Х. Бабаджанов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

А.В. Девятов
Председатель научного семинара при научном совете по
присуждению ученых степеней
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения а также обновленной версии базы мировых данных по раку GLOBOCAN 2016, поддерживаемой Международным агентством онкологических исследований (IARC), «рак яичников и молочной железы в настоящее время являются самыми распространенными онкологическими заболеваниями среди женщин репродуктивного возраста в развитых странах»¹⁴. По данным Международного Агентства по Изучению Рака «ежегодно в мире регистрируется 526,4 тыс. больных раком шейки матки и 274,2 тыс. умерших от этого заболевания»¹⁵. В структуре онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщин Республики Узбекистан «рак шейки матки (РШМ) занимает второе место после рака молочной железы, шестое место по заболеваемости и седьмое место в структуре смертности от всех онкологических заболеваний»¹⁶. В то же время, в последние годы прослеживается отчетливая тенденция к увеличению числа больных молодого возраста, имеющих достаточно большие потенциальные резервы организма для более агрессивного лечения. В этой группе больных «РШМ занимает второе ранговое место после рака молочной железы и составляет 11,9%, что привлекает особо пристальное внимание к разработке новых и усовершенствованию имеющихся на сегодняшний день вариантов лечения»¹⁷.

На мировом уровне развитие современной онкологии напрямую зависит от стремления улучшить качество оказываемой специализированной помощи за счет разработки и внедрения эффективных методов органосохраняющих вмешательств. Важной задачей является исследование роли и места уровня онкомаркеров и половых гормонов (прогестерон, эстроген), а также применение методов медицинской визуализации для изучения органического и функционального состояния яичников. На сегодняшний день наиболее актуальными остаются вопросы внедрения в клиническую практику различных способов химиотерапии на этапах комбинированного и комплексного лечения РШМ у женщин фертильного возраста. В том числе, немаловажными остаются вопросы изучения непосредственных, ближайших и отдалённых результатов лечения, а так же показателей качества жизни этой категории пациентов.

¹⁴ World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 24. World Health Organization website. 2016. www.who.int/iris/handle/10442/133876

¹⁵ G.Chornokur, E.K.Amankwah, J.M.Schildkraut, and C.M.Phelan, "Global ovarian cancer health disparities" *Gynecologic Oncology*, vol. 129, no. 1. pp. 258–264, 2013.

¹⁶ Статистические материалы о деятельности учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в 2015 году.-Ташкент. -2016. -312 с.

¹⁷ Palència L., Espelt A., Rodríguez-Sanz M., Puigpinós R., Pons-Vigués M., Pasarín M.I., Borrell C., Spadea T., Kunst A.E. Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in europe: influence of the type of screening program // *International Journal of Epidemiology*. 2010. T. 39. № 3. С. 757-765.

В настоящее время особое внимание уделено целевым мерам по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи. В этом направлении, в частности, в улучшении отдаленных результатов лечения РШМ за счет ранней диагностики, исследования мутации генов и внедрения современных высокотехнологичных методов лечения, достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для совершенствования системы оказания медицинской помощи женщинам с РШМ требуются научно-обоснованные результаты по оценке эффективности различных способов хирургического и комбинированного лечения. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы поставлены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности¹⁸. Реализация данных задач, в том числе, улучшение качества жизни женщин фертильного возраста с РШМ, путем оптимизации органосохраняющего хирургического лечения с повышением эффективности комбинированного и комплексного лечения, является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Постановлениями Президента Республики Узбекистан №ПП-2866 от 4 апреля 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за № ПП-3071 от 20 июня 2017 года и другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. «Вопросы органосохраняющего лечения РШМ в течение многих десятилетий продолжают оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов в связи с высокой частотой данной патологии, что обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы» (Nguyen AD¹⁹, Yu JS²⁰). В настоящее время РШМ является единственным из злокачественных заболеваний органов репродукции у женщин, которое стадивируется только клинически. «Стадирование базируется на клинических критериях

¹⁸ Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах.

¹⁹ Nguyen AD, Hoang MV, Nguyen CC. Medical costs for the treatment of cervical cancer at central hospitals in Vietnam. // Health Care Women Int. 2017 Nov 10:

²⁰ Yu JS, Lee D, Lee SR, Lee JW, Choi CI, Jang TS, Kang KS, Kim KH. Chemical characterization of cytotoxic indole acetic acid derivative from mulberry fruit (*Morus alba* L.) against human cervical cancer. // Bioorg Chem. 2017 Nov 7;76:28-36.

Международной Федерации Гинекологов и Акушеров (FIGO)» (Arbyn M²¹). По мнению Cohen PA²² «одним из значимых достижений современной онкологии, несомненно, является бурный прогресс в поиске и изучении специфических биологических маркеров опухолей, которые играют важную роль в патогенезе злокачественных новообразований». Многие из них являются достаточно значимыми независимыми прогностическими и предсказательными факторами, а некоторые имеют значение при выборе схем противоопухолевой терапии этого заболевания.

На современном этапе лечения РШМ имеются следующие методы: хирургический, сочетанная лучевая терапия, химиотерапия. По мнению Atreya S.²³ «основными лечебными методами при РШМ остаются хирургический и лучевой, применяемые как отдельно, так и в различных комбинациях. В запущенных случаях приходится прибегать к травматичному хирургическому вмешательству, объем которого напрямую зависит от распространенности опухолевого процесса». В настоящее время в различных клиниках в мире активно проводятся исследования, касающиеся особенностей лечения РШМ в зависимости от стадии заболевания. «В связи с более молодым возрастом этих больных по сравнению с другими локализациями гинекологического рака, остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении» (Silver MI²⁴). В исследованиях Zhu H²⁵ показано, что «среди больных РШМ женщины фертильного возраста составляют не менее 12%». Многие из пациенток этой возрастной группы, несмотря на выявление заболевания, желают в перспективе реализовать репродуктивную функцию. С другой стороны, «учитывая более автономное и агрессивное течение заболевания по сравнению с гормонозависимыми опухолями, возникает необходимость максимально радикального воздействия» (Wang C²⁶).

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том что, несмотря на имеющийся позитивный прогресс в лечении больных РШМ, до сих пор отсутствует единая тактика планирования диагностики и оценка эффективности лечения пациенток с РШМ фертильного возраста. В связи с этим, возникает необходимость поиска новых путей оптимизации комбинированного и комплексного лечения этой патологии, за счет

²¹ Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, Petry KU, Leeson S, Bergeron C, Nieminen P, Gondry J, Reich O, Moss EL. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet Oncol.* 2017 Nov 7. pii: S1470-2045(17)30700-3.

²² Cohen PA. Questioning the value of margin status in treated cervical precancer. // *Lancet Oncol.* 2017 Nov 7. pii: S1470-2045(17)30839-2.

²³ Atreya S. Referral Patterns of Gynecological Cancer Patients to a Palliative Medicine Unit: A 2 Years Retrospective Analysis. // *Indian J Palliat Care.* 2017 Oct-Dec;23(4):409-412.

²⁴ Silver MI, Rositch AF, Phelan-Emrick DF, Gravitt PE. Uptake of HPV testing and extended cervical cancer screening intervals following cytology alone and Pap/HPV cotesting in women aged 30-65 years. // *Cancer Causes Control.* 2017 Nov 9.

²⁵ Zhu H, Zeng Y, Zhou CC, Ye W. SNHG16/miR-216-5p/ZEB1 signal pathway contributes to the tumorigenesis of cervical cancer cells // *Arch Biochem Biophys.* 2017 Nov 7. pii: S0003-9861(17)30567-2.

²⁶ Wang C, Raince J, Swamy U, Park SJ, Zaide L, Mesko S, Demanes DJ, Kamrava M. Clinical outcomes using image-guided interstitial brachytherapy for definitive cervical cancer patients with high-risk clinical target volumes greater than 30 cc. // *Brachytherapy.* 2017 Nov 8. pii: S1538-4721(17)30479-8.

реализация органосохраняющих и функционально-щадящих подходов, позволяющим не только излечить пациентку, но и сохранить основные функции женского организма, значительно улучшить качество жизни, сократить сроки социальной и психологической реабилитации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ РСНПМЦОиР МЗ РУз за №АДСС 15.9.2. «Модернизация лечебной технологии рака репродуктивной системы и органов желудочно-кишечного тракта» (2015-2017гг.).

Целью исследования является улучшение качества жизни женщин фертильного возраста с РШМ, путем оптимизации органосохраняющего хирургического лечения с повышением эффективности комбинированного и комплексного лечения.

Задачи исследования:

в сравнительном аспекте оценить возможности различных методов медицинской визуализации в первичной диагностике РШМ;

разработать методику органосохраняющей операции при РШМ у женщин фертильного возраста для сохранения гормонопродуцирующей функции яичников;

изучить динамику уровней половых гормонов (прогестерон, эстроген), а также ионов кальция и фосфора при выполнении гистерэктомии с транспозицией яичников;

определить показатели качества жизни по вопроснику MENQOL после экстирпации матки с удалением или транспозицией яичников среди женщин фертильного возраста;

изучить показатели выживаемости больных с РШМ после комплексного лечения.

Объектом исследования явились 135 больных раком шейки матки T1b-2bN0-1M0 стадий (I-III клинические стадии), находившихся на обследовании и лечении в отделении онкогинекологии РСНПМЦОиР МЗ РУз в период с 2011 по 2016 годы.

Предмет исследования составляют результаты клинических, ультрасонографических и комплексных лучевых исследований.

Методы исследований. В процессе выполнения научной работы были использованы кольпоскопические, цитологические, ультразвуковые исследования, магнитно-резонансная томография и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

оптимизирован комплекс диагностики РШМ с использованием современных методов медицинской визуализацией и определением показателей их информативности с учетом стадийности заболевания и распространенности опухолевого процесса.

усовершенствована операция расширенной гистерэктомии с транспозицией яичников на питающей «ножке» в верхний этаж брюшной

полости и сохранением их сосудисто-нервных связей, расположенных в воронко-тазовой связке;

доказано улучшение качества жизни по вопроснику MENQOL при использовании оптимизированной схемы комбинированного лечения больных РШМ, предусматривающей сочетание гистерэктомии с транспозицией и сохранением морфофункционального состояния яичников;

доказано улучшение показателей выживаемости после применения оптимизированной схемы комбинированного лечения больных РШМ, предусматривающей операцию с сохранением морфофункционального состояния яичников в сочетании с различными вариантами лучевой и регионарной внутриартериальной полихимиотерапии.

Практические результаты исследования:

использование методов медицинской визуализации половых гормонов (эстроген, прогестерон), которые дают возможность изучить и оценить органическое и функциональное состояние матки и яичников у пациенток с РШМ фертильного возраста, а также разработанный критерий отбора больных являются позволили оптимизировать показания к выполнению органосохраняющих операций;

предложенная методика транспозиции яичников при выполнении расширенной гистерэктомии у женщин фертильного возраста с РШМ позволяет сохранить их гормонопродуцирующую функцию, а также вывести придатки из зоны послеоперационного облучения и предупредить развитие лучевой кастрации;

применение оптимизированной схемы комбинированного лечения больных РШМ с расширенной экстирпацией в сочетании с транспозицией яичников и использованием различных вариантов лучевой и регионарной внутриартериальной полихимиотерапии позволило обеспечить высокую эффективность лечения с сохранением качества жизни и улучшением показателей выживаемости.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена примененными современными, широко используемыми в практике клиническими, экспериментальными, морфологическими, статистическими методами. Все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в изучение особенностей диагностики и лечения женщин фертильного возраста с РШМ. Проведенное исследование доказало улучшение показателей выживаемости после применения предложенной оптимизированной схемы комбинированного лечения этой патологии, предусматривающей операцию с сохранением морфофункционального состояния яичников в сочетании с различными вариантами лучевой и регионарной внутриартериальной полихимиотерапии.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработанный и внедренный в клиническую практику метод транспозиции яичников при выполнении расширенной гистерэктомии у женщин фертильного возраста с РШМ позволяет сохранить их гормонопродуцирующую функцию, а также вывести придатки из зоны послеоперационного облучения и предупредить развитие лучевой кастрации. Применение оптимизированной схемы комбинированного лечения больных РШМ позволяет обеспечить высокую эффективность лечения с сохранением качества жизни и улучшением показателей выживаемости.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по улучшению результатов лечения женщин фертильного возраста с РШМ:

Предложена «методика расширенной гистерэктомии с транспозицией яичников на питающей «ножке» в верхний этаж брюшной полости и сохранением их сосудисто-нервных связей, расположенных в воронко-тазовой связке», направленная на сохранение гормонопродуцирующей функции и предупреждение лучевой кастрации (справка Министерства здравоохранения №8н-д/25 от 9 сентября 2017 года). Предложенный способ позволил в 2,3-5,2 раза улучшить показатели качества жизни женщин фертильного возраста в послеоперационном периоде;

Полученные научные результаты диссертационной работы по улучшению качества диагностики и лечения РШМ у женщин фертильного возраста внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, в практическую деятельность Джиззакского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, а также в образовательный процесс кафедры онкологии с курсом ультразвуковой диагностики Ташкентского института усовершенствования врачей (справка Министерства здравоохранения №8н-д/25 от 9 сентября 2017 года). Применение предложенного комплексного подхода позволили улучшить показатели отдаленной выживаемости женщин фертильного возраста с РШМ к трехлетнему периоду наблюдения с 78,6% до 87,4%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 4 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе 4 журнальных статьи, 3 из которых в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедряются в практику результаты исследования, даются сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Современные аспекты диагностики и лечения рака шейки матки»** посвящена обзору литературы, состоящего из пяти подглав, в которых проанализированы данные о состоянии проблемы РШМ, клинические аспекты и современное классифицирование, особенности диагностики и основные направления лечения этой патологии. В обзоре литературы сделан акцент о неопределенности многих моментов идентификации и дифференциации РШМ. Делается заключение о целесообразности совершенствования научных изысканий в стандартизации различных методов и критериев диагностики. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Во второй главе **«Общая характеристика клинического материала и методы исследования»** диссертации приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об использованных методах исследования.

В исследование включено 135 женщин фертильного возраста с РШМ, находившихся на обследовании и лечении в отделении онкогинекологии РОНЦ МЗ РУз в период с 2011 по 2016 годы. Во всех случаях установлены $T_{1b-2b}N_{0-1}M_0$ стадии заболевания (I-III клинические стадии). В соответствии с поставленными задачами исследования, больные были разделены на две группы в зависимости от способа хирургического лечения и вида химиотерапии в составе комбинированного и комплексного лечения (табл. 1). В основную группу включено 63 (46,7%) пациентки, которым в составе комбинированной и комплексной терапии выполнялось хирургическое лечение в виде экстирпации матки с сохранением и транспозицией яичников. Контрольную группу составили 72 (53,3%) больных, которым в составе комбинированной и комплексной терапии выполнялась экстирпация матки без сохранения яичников. В зависимости от типа лечения больные также были поделены на соответствующие подгруппы:

- 1 – операция в комбинации с сочетанной лучевой терапией (СЛТ);
- 2 – системная полихимиотерапия, операция и СЛТ;
- 3 – эндоартериальная регионарная длительная полихимиотерапия (ЭАРДПХТ), операция и СЛТ.

Возраст больных колебался от 20 до 45 лет – самый работоспособный период. Пик заболеваемости приходился на возрастной период 29-45 лет, средний возраст пациенток составил $37,6 \pm 2,1$ лет.

Состояние первичного очага и степень распространенности опухолевого процесса оценивали следующим образом: локализация опухоли (передняя губа, задняя губа, эктоцервикс или эндоцервикс) с/без перехода на соседние органы и ткани, размеры опухоли, форма роста, инфильтрация параметральной клетчатки, метастазирование в регионарные лимфатические узлы. В зависимости от макроскопической формы роста, преимущественно встречались большие РШМ, у которых опухоль характеризовалась экзофитным и эндофитным ростом – 56 (41,5%) и 47 (34,8%) пациенток соответственно. И у 32 (23,7%) определялся смешанный тип опухоли.

Таблица 1

Распределение больных раком шейки матки по группам в зависимости от вида лечения (n=135)

| Подгруппы по виду лечения | Стадия по TNM | Основная группа (n=63) | | Контрольная группа (n=72) | |
|-----------------------------------|--|------------------------|------|---------------------------|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % |
| 1. Операция + СЛТ | T _{1b-2a} N ₀ M ₀ | 19 | 30,2 | 21 | 29,2 |
| 2. Системная ПХТ + операция + СЛТ | T _{2b} N ₀₋₁ M ₀ | 23 | 36,5 | 27 | 37,5 |
| 3. ЭАРДПХТ+ операция + СЛТ | T _{2b} N ₀₋₁ M ₀ | 21 | 33,3 | 24 | 33,3 |
| Всего | | 63 | 100 | 72 | 100 |

Также была изучена морфологическая структура опухоли. Диагноз был верифицирован у всех 135 (100%) больных. Гистологически у всех 135 больных обнаружен плоскоклеточный РШМ с- или без ороговевания, больные с аденокарциномой ввиду риска метастазирования в яичники в исследование не включались, так как основным параметром для анализа было именно сравнение оперативного лечения с транспозицией яичников со стандартной методикой экстрипации матки с придатками.

Одним из важных биологических признаков рака является его степень дифференцировки. По гистопатологической дифференцировке опухолевых клеток выделены: G1 – высокая степень дифференцировки у 46 (34,1%) больных, G2 – умеренная у 70 (51,9%) и G3 – низкая степень дифференцировки у 19 (14,1%) пациенток. Стадирование заболевания проводилось согласно Международной клинической классификации TNM (табл. 2).

Как следует из представленных данных, у большинства (63,7%) пациенток встречалась IIВ стадия заболевания. Стадия IIIВ была диагностирована у 6,7% больных, IА – у 20,0% и IV стадия – у 9,6% больных РШМ.

Для оценки результатов лечения этой категории пациентов применены клинико-лабораторные и инструментальные методы, направленные на уточнение распространенности опухолевого процесса и выявление имеющихся осложнений, включая гинекологический осмотр, УЗИ, рентгенографию грудной клетки, ректоскопию, компьютерную томографию, цистоскопическое, гистологическое и иммунологическое исследование, а также оценку качества жизни пациентов в динамике по системе ВОЗ (ECOG-WHO), шкале Карновского и опроснику MENQOL.

Таблица 2

Распределение больных раком шейки матки по стадиям заболевания и системе TNM

| TNM | FIGO | Основная группа (n=63) | | Контрольная группа (n=72) | | Всего (n=135) | |
|---|------|---------------------------|------|------------------------------|------|------------------|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| T _{1b} N ₀ M ₀ | IB | 7 | 11,1 | 6 | 8,3 | 13 | 9,6 |
| T _{2a} N ₀ M ₀ | IIA | 12 | 19,0 | 15 | 20,8 | 27 | 20,0 |
| T _{2b} N ₀ M ₀ | IIB | 39 | 61,9 | 47 | 65,2 | 86 | 63,7 |
| T _{2b} N ₁ M ₀ | IIIB | 5 | 7,9 | 4 | 5,5 | 9 | 6,7 |

В третьей главе диссертации «**Оценка эффективности комплексной инструментальной диагностики рака шейки матки**» представлены результаты различных методов обследования.

При анализе чувствительности и специфичности различных методов диагностики РШМ у цитологического метода выявлены самые низкие показатели - 46,4 и 71,2% соответственно.

При обследовании больных РШМ в режиме серой шкалы (B-режим), первичные размеры шейки матки колебались от 8,9 до 347,5 см³, в среднем 62,4±4,5 см³. В 27,4% наблюдений первичный объём шейки матки не превышал 30 см³, в 43,9% наблюдений – не превышал 50 см³, а в 28,7% – был в диапазоне 50-80 см³.

Первичный объём шейки матки по классификации FIGO при IB стадии составил 12,5±3,4 см³ (от 6,3 до 22,4 см³), при IIA – 23,2±11,5 см³ (от 8,7 до 44,6 см³), IIB – 55,6±14,2 см³ (от 19,8 до 103,7 см³) и при IIIB стадии – 64,7±14,7 см³ (от 17,6 до 147,3 см³).

При анализе характеристик опухолевого процесса (размеры первичной опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов) с результатами УЗИ и МРТ выявлено, что из всех 135 больных по результатам предоперационного ультразвукового исследования относительное совпадение параметров отмечено в 112 случаях. По результатам МРТ совпадение параметров отмечено у 123 больных.

Результат МРТ исследования состояния тазовых лимфатических узлов совпал с результатами гистологического исследования в 32 (80,0% (95% CI: 65,01% - 89,53%)) случаях из 40. Из них: в 13 (32,5% (95% CI: 18,66% - 46,25%)) случаях – при наличии метастатических изменений в тазовых лимфатических узлах и в 19 (47,5% (95% CI: 33,29% - 62,81%)) случаях – при отсутствии метастатического поражения.

Таким образом, при анализе информативности различных методов диагностики РШМ T_{1b-2b}N₀M₀ стадий, у цитологического метода выявлены относительно низкие показатели чувствительности - 46,4% и не высокие показатели специфичности - 71,2%. Прямо противоположная картина выявлена при кольпоскопии: чувствительность которой оценена в 72,3%, а специфичность в 45,8%. Совокупность этих методов может повысить эффективность диагностики за счет увеличения и уравнивания «недостающего» показателя для каждого из этих методов, до 76,7% и 71,5% соответственно.

При анализе характеристик распространенности опухолевого процесса (размеры первичной опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, состояния параметральной клетчатки) по результатам лучевых методов исследования выявлено, что при оценке состояния тазовых лимфатических узлов чувствительность УЗИ составила 77,7%, специфичность – 63,3%, а МРТ – 83,3% и 76,6% соответственно, а при оценке инфильтрации параметральной клетчатки чувствительность УЗИ составила 32,4%, специфичность – 81,8%, а МРТ – 83,3% и 76,6% соответственно. Совпадение дооперационного УЗС диагноза отмечено в 112 (82,9%) случаях, а при МРТ у 123 (91,1%) больных.

При стадии ШВ, по данным УЗИ- исследования, не обнаруживалось ровных контуров, чётких границ и правильной формы. Кроме того, в ряде наблюдений при стадии ШВ имелись участки с пониженной эхографической плотностью (25,4%), что значительно меньше, чем при ПВ (9,5%). При этом средний объем опухоли у больных РШМ составил $20,1 \pm 2,7 \text{ см}^3$, по данным МРТ этот показатель составил $28,6 \pm 3,8 \text{ см}^3$. Вследствие наличия опухолевого процесса, увеличились размеры самой шейки матки, размеры у больных также отличались по данным УЗИ и МРТ. Так, по данным УЗИ, средние размеры шейки матки составили $41,2 \pm 2,7 \text{ мм}$, по данным МРТ размеры составили, в среднем $45,4 \pm 2,5 \text{ мм}$. Таким образом, по данным МРТ, размеры как шейки матки, так и опухолевой ткани превышают аналогичные показатели, полученные по данным УЗИ.

Частота обнаружения увеличенных лимфатических узлов значительно увеличивается с увеличением размеров первичной опухоли, достигая при T₂ 16,4% по данным УЗИ и 23,5% по данным МРТ. Зависимость частоты выявления увеличенных регионарных лимфатических узлов от размеров первичной опухоли статистически достоверна ($p < 0,05$).

При сопоставлении данных продемонстрированных исследований выявлено: совпадение результатов бимануального и ультразвукового исследований присутствовало в 58 (43,00% (95% CI: 29,75% - 29,48%))

случае из 135, у 77 пациенток (57,04% (95% CI: 41,18% - 70,52%)) соответствия между исследованиями не было.

При сопоставлении результатов МРТ с данными бимануального исследования всего совпадений выявлено в 63 случаях (56,25% (95% CI: 41,18% - 70,52%)), несовпадение данных наблюдалось у 49 (43,75% (95% CI: 29,48% - 58,82%)) из 112 пациенток. При этом прослеживается тенденция к более высокой чувствительности МРТ по сравнению с УЗИ, хотя статистически значимой разницы не получено ($p=0,12$).

В четвертой главе «**Особенности хирургического лечения больных раком шейки матки с сохранением и транспозицией яичников**» освещены результаты предложенной методики операции.

С целью улучшения качества жизни больных РШМ фертильного возраста, сохранения у них гормональной, сексуальной и психоэмоциональной функций, нами были использованы оптимизированные схемы комбинированного и комплексного лечения, включающие радикальную гистерэктомию с сохранением и латеральной транспозицией яичников, лучевую, а также системную ПХТ и ЭАРДПХТ.

Отличительной особенностью расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников является сохранение придатков матки (яичника и маточной трубы) и их сосудисто-нервных связей, расположенных в воронко-тазовой связке. В результате транспозиции яичники перемещаются на питающей «ножке» в верхний этаж брюшной полости. При этом достигается их выведение из зоны послеоперационного облучения и предупреждение лучевой кастрации.

Использование методики транспозиции яичников было направлено на:

- сохранение секреции половых гормонов;
- сохранение участия яичников в регуляции нейроциркуляторной цепи;
- препятствие развитию раннего остеопороза;
- сохранение постоянства белкового и липидного обмена;
- поддержание гомеостаза женщин фертильного возраста.

Необходимым этапом у всех оперированных больных РШМ было проведение расширенной лимфодиссекции.

Важным аспектом при выполнении транспозиции по нашей методике является внутрибрюшинное проведение сосудисто-нервного пучка и расположение самих придатков в брюшной полости, создающее благоприятные условия для их нормального функционирования.

Транспозиция осуществляется в несколько этапов:

производится выделение по протяжению сосудистой «ножки» яичника и маточной трубы длиной 10-12 см; в зависимости от анатомических особенностей пациентки ее длина может быть изменена;

верхний и нижний полюсы яичников маркируются танталовыми скрепками, фиксация которых производится отдельными шелковыми лигатурами; в результате появляется возможность легко визуализировать их на обзорной рентгенограмме брюшной полости;

с помощью зажима придатки проводятся внутрибрюшинно в верхней этаж по латеральным каналам. Необходим тщательный контроль за сосудистой «ножкой» для исключения ее ротации, перегиба, чрезмерного натяжения и сдавления, что является недопустимым и может привести к ишемии и некрозу яичника в результате нарушения кровоснабжения;

производится фиксация придатков отдельными шелковыми лигатурами к латеральным отделам брюшной стенки в области подреберья; во избежание образования боковых отверстий и попадания петель кишечника, сосудистая ножка покрытая брюшиной фиксируется к брюшине боковой стенки живота частыми узловыми швами, этим достигается выведение яичников из зоны возможного облучения в послеоперационном периоде; при проведении топометрии их местоположение определяется на обзорной рентгенограмме брюшной полости.

Далее осуществляется основной этап – расширенная экстирпация матки, включающая в себя удаление матки с верхней третью влагалища и паракольпальной клетчаткой, а также двухстороннюю подвздошно-обтураторную лимфаденэктомию. Данная последовательность хирургических действий обеспечивает сохранность яичников и их сосудистых «ножек».

После восстановления целостности брюшины и анатомического положения петель кишечника осуществляется дополнительный визуальный контроль расположения придатков. После удаления препарата в операционной ране четко визуализируются основные анатомические структуры: сосудисто-нервные пучки (общая, наружная и внутренняя подвздошная артерия и вена), мочеточники, запирающие нервы, культя влагалища, мочевого пузыря и прямая кишка. Петли тонкого кишечника фиксированы в верхнем этаже брюшной полости.

После транспозиции яичников, пациенткам проводили лучевую терапию. Двухэтапная СЛТ включала дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) и внутриволостную брахитерапию. ДТГТ проводили на аппарате «Theratron» или «АГАТ-Р» расщепленным курсом при РОД 2 Гр до СОД 50 Гр, 5 раз в неделю. Брахитерапию проводили на аппарате «Гаммамед» при РОД 5 Гр до СОД 45-55 Гр, через день.

Таким образом, предложенная методика радикальной гистерэктомии с сохранением и латеральной транспозицией яичников при РШМ, в сравнении со стандартной экстирпацией матки с придатками, не приводит к достоверному увеличению частоты послеоперационных осложнений, которые составили 14,3% против 12,5% соответственно.

Для сравнения частоты послеоперационных осложнений приводим данные по группам исследования: у 12,7% (8 пациенток) больных в основной группе и у 12,5% (9 пациенток) в контрольной группе во время динамического мониторинга были выявлены односторонняя и/или двусторонняя лимфатические кисты, которые подвергались консервативной терапии или малоинвазивной хирургической коррекции (под контролем УЗИ выполнялась аспирация содержимого лимфокисты и ведение антибиотиков в

полость). По 1 случаю (1,6% и 1,4%) соответственно в послеоперационном периоде развилось нагноение раны, которое подлежало консервативной терапии. Через год после операции киста транспозированного яичника отмечена в 1 (1,6%) случае в основной группе, которая после консервативной терапии полностью регрессировала.

В пятой главе «**Результаты комплексного лечения рака шейки матки у женщин фертильного возраста**» освещены отдаленные результаты лечения.

При сравнении степени выраженности проявлений климактерического синдрома у пациенток с транспозированными яичниками и больных с выполненной овариэктомией, минимальные изменения выявлены у женщин с транспозированным одним яичником, максимальные – после овариэктомии.

Было показано, что у больных РШМ в группе без транспозиции яичников, наблюдалось выраженное снижение уровня эстрадиола (до 41,7% от показателя до операции) и прогестерона (только 5,2% от исходного значения), тогда как в группе с транспозицией, уровень данных гормонов в некоторой степени снижался, но был близок к первоначальным значениям (90 и 89,9% соответственно).

Таблица 3

Динамика уровня половых гормонов у больных раком шейки матки в группах сравнения

| Вид терапии в подгруппе и стадия по TNM | До лечения | | После лечения | |
|--|------------|-------------|----------------------|-----------------------|
| | Эстрадиол | Прогестерон | Эстрадиол | Прогестерон |
| Основная группа | | | | |
| 1) операция + СЛТ (T _{1b-2a} N ₀ M ₀) | 186,2±19,3 | 0,95±0,14 | 172,6±32,4 P>0,05 | 0,88±0,17 P>0,05 |
| 2) системная ПХТ + операция + СЛТ (T _{2b} N ₀₋₁ M ₀) | 180,5±17,1 | 0,90±0,12 | 163,7±29,4 P>0,05 | 0,84±0,16 P>0,05 |
| 3) ЭАРДПХТ + операция + СЛТ (T _{2b} N ₀₋₁ M ₀) | 175,8±15,6 | 0,84±0,09 | 157,6±26,1 P>0,05 | 0,77±0,14 P>0,05 |
| Контрольная группа | | | | |
| 1) операция + СЛТ (T _{1b-2a} N ₀ M ₀) | 181,4±18,1 | 1,05±0,17 | 76,8±9,0 P<0,001* | 0,06±0,02 P<0,001* |
| P - к основной группе | P>0,05 | P>0,05 | P<0,001 | P<0,001 |
| 2) системная ПХТ + операция + СЛТ (T _{2b} N ₀₋₁ M ₀) | 174,6±19,2 | 0,98±0,14 | 74,3±8,6 P<0,001* | 0,05±0,01 P<0,001* |
| P - к основной группе | P>0,05 | P>0,05 | P<0,001 | P<0,001 |
| 3) ЭАРДПХТ + операция + СЛТ (T _{2b} N ₀₋₁ M ₀) | 169,6±18,5 | 0,90±0,12 | 70,1±8,0 P<0,001* | 0,04±0,01 P<0,001* |
| P - к основной группе | P>0,05 | P>0,05 | P<0,001 | P<0,001 |

Примечание: P* – достоверность отличия к уровню до операции.

Изучение уровня ионов кальция и фосфора в сыворотке крови пациенток после проведения оперативного вмешательства выявило выраженную гиперкальцемию (151% от исходного значения) и гиперфосфатемию (195,7% от исходного значения) в контрольной группе больных без транспозиции яичников и некоторое повышение этих показателей выше физиологической нормы в основной группе с транспозицией яичников (124,7% и 113,1% соответственно) (рис. 1).

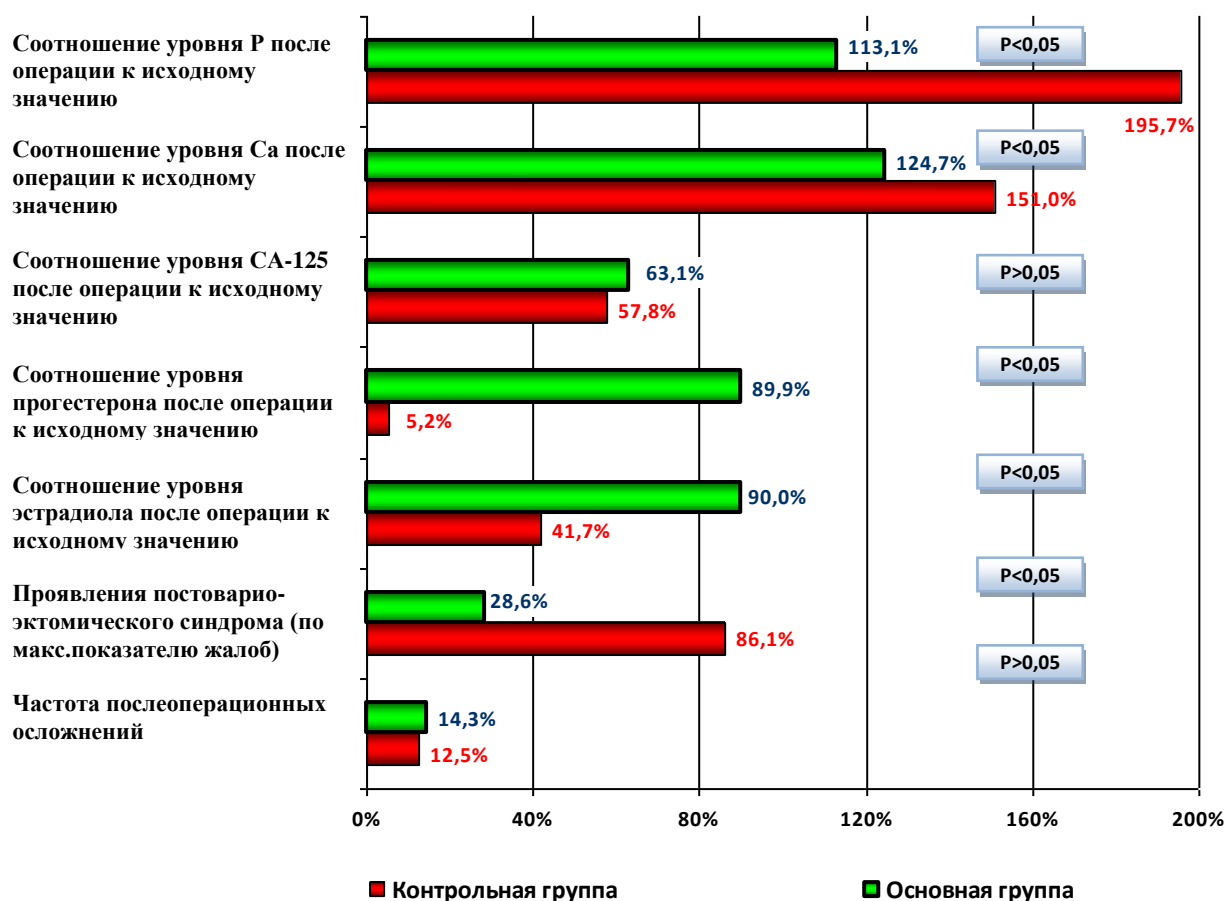


Рис. 1. Сравнительные значения клиничко-лабораторных показателей в группах исследования

Комплексная оценка гормонального, психоэмоционального (ПЭ) и сексуального статуса (СС) больных РШМ до лечения и в сроки от 3-х до 12-ти месяцев после проведённого лечения позволила установить следующие особенности их восстановления: у пациенток, которым была выполнена транспозиция яичников, основные показатели гормонального, ПЭ и СС, отражающие качество жизни достоверно не отличались от исходного уровня в сроки после лечения и через 1 год наблюдения после завершения основного этапа лечения. Тогда как в контрольной группе отмечено увеличение баллов по вопроснику MENQOL в эти периоды на 279,6% (после лечения по отношению к исходным показателям) и 311,5% (через 1 год наблюдения) по

вазомоторным симптомам; на 408,1% и 558% по психоэмоциональному состоянию; на 199,6% и 270,5% по физическому состоянию и на 225,5% и 384,5% по сексуальной сфере ($P < 0,05$).

Отдалённая выживаемость больных РШМ была в среднем выше в основной группе больных в сравнении с показателями контрольной группы, что может быть обусловлено более высоким качеством жизни данной категории пациенток за счёт стабилизации их гормонального, психоэмоционального и сексуального статуса. В целом показатели 3-летней выживаемости улучшились с 78,6% до 87,4%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При анализе характеристик распространенности опухолевого процесса (размеры первичной опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, состояния параметральной клетчатки) по результатам лучевых методов исследования выявлено, что при оценке состояния тазовых лимфатических узлов чувствительность УЗИ составила 77,7%, специфичность – 63,3%, а МРТ – 83,3% и 76,6% соответственно, а при оценке инфильтрации параметральной клетчатки чувствительность УЗИ составила 32,4%, специфичность – 81,8%, а МРТ – 83,3% и 76,6% соответственно. Совпадение дооперационного УЗС диагноза отмечено в 112 (82,9%) случаях, а при МРТ у 123 (91,1%) больных.

2. Предложенная методика расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников на питающей «ножке» в верхний этаж брюшной полости у женщин фертильного возраста с РШМ, которая позволяет сохранить их сосудисто-нервные связи и гормонопродуцирующую функцию для предупреждения развития лучевой кастрации.

3. У больных с РШМ в группе без транспозиции яичников наблюдалось выраженное снижение уровня эстрадиола (до 41,7% от показателя до операции; $P < 0,001$) и прогестерона (до 5,2%; $P < 0,001$), тогда как в группе с транспозицией, уровень данных гормонов в некоторой степени снижался, но был близок к первоначальным значениям (90 и 89,9% соответственно). Отмечалось достоверное ($P < 0,05$) повышение уровня ионов кальция (на 51% от исходного значения) и фосфора (на 95,7%) в сыворотке крови и только незначительное их повышение при сохранении придатков (на 24,7% и 13,1% соответственно).

4. При проведении заместительной гормональной терапии у больных с РШМ, после выполнения гистероэктомии без транспозиции яичников показатели качества жизни по вопроснику MENQOL в среднем были хуже в 2,3-5,2 раза ($P < 0,05$) по отношению к группе с сохранением придатков.

5. Выживаемость больных с РШМ была выше в основной группе больных в сравнении с показателями контрольной группы, период наблюдения увеличилась с 78,6% до 87,4%, что было обусловлено более высоким качеством жизни за счёт стабилизации гормонального, психоэмоционального и сексуального статуса.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARD SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 at REPUBLIC SPECIALIZED SCIENTIFIC and
PRACTICAL MEDICAL CENTER OF SURGERY NAMED after
ACADEMICIAN V.VAKHIDOV and TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

NAVRUZOVA VISOLA SARIMBEKOVNA

**PLANNING AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF
CERVICAL CANCER TREATMENT IN WOMEN OF FERTILE AGE**

14.00.14 – Oncology

**ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) DISSERTATION
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number №B2017.1.PhD/Tib80.

Doctoral dissertation was carried out at Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology

Abstract of dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of Scientific Council (www.rscs.uz) and an information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific chief: **Yuldasheva Nargiza Shavkatovna**
Doctor of Medical Science

Official opponents: **Yusupbekov Abrorbek Ahmedjanovich**
Doctor of medical science

Ataxanova Nigora Ergashevna
Doctor of medical science, professor

Leading organization: **Kazakh institute of oncology and radiology (Republic of Kazakhstan)**

Defense will take place «__» _____2018 year at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.49.01 at Republican Specialized scientific and practical medical Center of Surgery named after academician V. Vakhidov and at the Tashkent Medical Academy (to adress: 100115, Uzbekistan, Tashkent, Kichik halka yoli str.,10. Phone/fax: (+99871) 277-69-10 / (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru).

Dissertation is registered in Information-resource center at Republican Specialized scientific and practical medical Center of Surgery named after academician V. Vakhidov (in number № 24),it is possible to review it in IRC to adress 100115, Uzbekistan, Tashkent, Kichik halka yoli str., 10. Phone/fax: (+99871) 277-69-10/ (+99871) 277-26-42.

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2018 year.
(mailing report № _____ on _____ 2018year)

F.G. Nazirov

Chairman of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, professor, academician

A.Kh.Babadjanov

Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine

A.V. Devyatov

Chairman of the scientific seminar at the scientific council to award a scientific degrees doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation. According to the World Health Organization and a new version of the world data base for the GLOBOCAN 2016, supported by the International Agency for Research on Cancer (IARC), "ovarian and breast cancer are currently the most common cancer among women of reproductive age in developed countries." According to the International Agency for the Study of Cancer, "526.400 patients with cervical cancer and 274.200 deaths from this disease are recorded annually in the world." In the structure of cancer morbidity in the reproductive system of women in the Republic of Uzbekistan, "cervical cancer (CC) ranks second after breast cancer, sixth in terms of incidence and seventh in the mortality pattern from all cancer." At the same time, in recent years a distinct tendency has been observed to increase the number of young patients with sufficiently large potential body reserves for more aggressive treatment. In this group of patients, "CC ranks second place after breast cancer and is 11.9%, which attracts special attention to the development of new and improved treatment options available to date."

During the years of independence, the scope of targeted measures has been taken to radically improve the quality and significantly expand the range of medical care provided to the population. As a result of the measures taken, including, positive results were achieved in improving the long-term results of cervical cancer treatment due to early diagnostics, based on mutation of genes and introduction of modern high-tech methods of treatment. Despite the ongoing targeted measures in the health care system to date, including in oncology, there are a number of tasks to be solved. The strategy of actions for the five priority directions of the development of the Republic of Uzbekistan for 2017 – 2021 yy. sets the tasks of developing and improving the system of medical and social assistance to vulnerable categories of the population to ensure their full-fledged life. In accordance with this, improving the quality of life of women of fertile age with cervical cancer, by optimizing the organ-preserving surgical treatment with increasing the effectiveness of combined and complex treatment, is one of the topical areas for research.

At the world level, the development of modern oncology directly depends on the tendency to improve the quality of specialized care provided through the development and implementation of effective methods of organ-preserving surgical treatment. An important task is to study the role and place of the level of cancer markers and sex hormones (progesterone, estrogen), as well as the use of medical imaging techniques to study the organic and functional state of the ovaries. To date, the most urgent issues remain the implementation in clinical practice of various methods of chemotherapy at the stages of combined and complex treatment of CC in women of fertile age. Including, the issues of studying direct, immediate and remote results of treatment, as well as quality of life rates of this category of patients remains important.

The aim of research work is to improve the quality of life of fertile age women with cervical cancer by optimizing organ-preserving surgical treatment with increasing the effectiveness of combined and complex treatment.

The tasks of the research:

evaluate the possibilities of various methods of medical imaging in the primary diagnosis of CC;

develop the method of organ-preserving surgery in fertile women age with CC to maintain the hormone-producing function of the ovaries;

study the dynamics of sex hormone levels (progesterone, estrogen), as well as calcium and phosphorus ions when performing hysterectomy with transposition of the ovaries;

determine the quality of life indicators by MENQOL questionnaire after uterus extirpation with the removal or transposition of the ovaries in women of fertile age;

study the survival rates of patients with CC after complex treatment.

The object of research were 135 patients with cervical cancer T1b-2bN0-1M0 stages (I-III clinical stages) who were examination and treatment in the department of oncogynecology RSSPMC of Oncology and Radiology MH RUz over 2011 – 2016 yy.

The scientific novelty of the research is the following:

estimated the effectiveness of complex diagnosis of CC using the modern methods of medical imaging and the determination of indicators of their informativity, taking into account the stage of the disease and the advance of tumor process;

developed the technique of extended hysterectomy with transposition the ovarian pedicle to the anterior abdominal wall and preservation of their vascular-nerve connections located in the funnel-shaped pelvic ligament;

proved improving of the quality of life by MENQOL questionnaire using the optimized scheme of combined treatment of patients with CC, which combines hysterectomy with transposition and preservation of morphofunctional state of the ovaries;

proved the improvement of survival rates after application of the optimized scheme of combined treatment of patients with CC, specified for the surgery with preservation of the morphofunctional state of ovaries in combination with various variants of radiotherapy and regional intraarterial polychemotherapy.

The outline of the thesis. In analyzing the characteristics of the prevalence of the tumor process (the size of the primary tumor, regional lymph node involvement, condition of the parametric cellulose), based on the results of radiotherapy methods, it was revealed that the sensitivity of ultrasound was 77.7% in the assessment of pelvic lymph nodes, specificity 63.3% , and MRI - 83.3% and 76.6%, respectively, and in assessing the infiltration of parametric fiber sensitivity of ultrasound was 32.4%, specificity 81.8%, and MRI - 83.3% and 76.6%, respectively. Coincidence of preoperative USS diagnosis was noted in 112 (82.9%) cases, and with MRI in 123 ((91.1%) patients.

The proposed technique of expanded uterine extirpation with transposition of the ovaries on the feeding "leg" to the upper floor of the abdominal cavity in women of fertile age with cervical cancer, which allows preserving their vascular-neural connections and hormone-producing function to prevent the development of radiation castration.

In patients with cervical cancer in the group without transposition of the ovaries, there was a marked decrease in the level of estradiol (up to 41.7% of the index before the operation, $P < 0.001$) and progesterone (up to 5.2%, $P < 0.001$), whereas in the group with transposition, the level of these hormones was somewhat reduced, but was close to the original values (90 and 89.9%, respectively). There was a significant ($P < 0.05$) increase in the level of calcium ions (by 51% of the initial value) and phosphorus (by 95.7%) in the blood serum and only a slight increase in them with preservation of the appendages (by 24.7% and 13, 1%, respectively).

When carrying out hormone replacement therapy in patients with cervical cancer, after performing hysterectomy without transposition of the ovaries, the quality of life indicators on the MENQOL questionnaire on average were 2.3-5.2 times worse ($P < 0.05$) in relation to the group with preservation appendages.

Survival of patients with cervical cancer was higher in the main group of patients compared with the control group, the observation period increased from 78.6% to 87.4%, which was due to a higher quality of life due to the stabilization of hormonal, psycho-emotional and sexual status.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Бобокулов Ш.Х., Наврузова Р.С. Улучшение результатов неодаъювантной химиотерапии у больных женщин молодого возраста с раком шейки матки. // Медицинский журнал Узбекистана, 2014.- №3, С. 36-38. (14.00.00, №8).
2. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Умарова Н.А., Ахмедов О.М. Результаты применения энзимотерапии в комбинированном лечении рака шейки матки // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана, 2011. - №3, С. 67-70. (14.00.00, №17).
3. Наврузова В.С., Наврузова Р.С. Лечение рака шейки матки у женщин молодого возраста // Журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья», 2012. - №2, С. 35-36. (14.00.00, №14).
4. Navruzova V.S. Analysis of clinical cervical carcinoma surgery in fertile age patients // European Sciences Review. 2016. - №2, С 138-140 (14.00.00, №19).
5. Navruzova V.S., Yuldasheva N.Sh., Umarova N., Ahmedov O., Kushmakova D. Analysis of complications of radical surgery for cervical cancer in younger women // ICACT. 24th International congress on anti-cancer treatment. Paris.2013. P. 227.
6. Navruzova V.S. To improve quality of life of reproductive age patients with cervical cancer // 37th ESMO congress Austria.2012. P. 128
7. Navruzova V.S., Yuldasheva N.Sh., Umarova N. The selection criteria for organ preservation therapy for younger cervix cancer patients // International Surgical week. 2013.Helsinki. Finland., P. 38.

II бўлим (II часть; part II)

8. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С. Особенности хирургического лечения рака шейки матки у женщин молодого возраста // Методическая рекомендация МЗ РУз, РСНПЦ О и Р. - Ташкент, 2012. С. 32.
9. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Умарова Н.А., Некова Г.О. Оценка эффективности рентгенэндоваскулярной терапии и лечебного патоморфоза при инвазивном раке шейки матки // Доктор ахборотномаси журнали, 2009. - №3 (2), С. 236-238.
10. Наврузова В.С. Анализ результатов хирургического лечения рака шейки матки пациенток фертильного возраста // Журнал опухолей женской репродуктивной системы, 2015. - № 3(11), С. 87-96.
11. Navruzova V.S., Yuldasheva N.Sh. Radical abdominal trachelectomy in the treatment for cervical cancer in young women // European applied sciences, 2014. - № 4. P. 24-27.

12. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Умарова Н.А., Ахмедов О.М., Камышов С.В. Особенности лечебного патоморфоза опухоли при рентгенэндоваскулярной полихимиотерапии в комплексном лечении рака шейки матки. // Журнал Онкология и радиология Казахстана. 2010. - № 3-4, С. 96-97.
13. Наврузова В.С. Возможности выполнения органосохранных операций при лечении рака шейки матки у молодых женщин. // Евразийский онкологический журнал. 2014. - № 3, С. 1013.
14. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Умарова Н.А., Ахмедов О.М. Результаты хирургического метода лечения с сохранением фертильной функции у пациенток репродуктивного возраста. // Петербургский онкологический форум. Белые ночи-2015. С. 196-197.
15. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Ахмедов О.М. Качество жизни как показатель эффективности комплексного лечения рака шейки матки у женщин молодого возраста // Петербургский онкологический форум. Белые ночи-2015. С. 379
16. Navruzova V.S. The selection criteria for organ preservation therapy for younger cervix cancer patients // ICACT. 24th International congress on anti-cancer treatment. Paris.2013. P. 251.
17. Navruzova V.S., Yuldasheva N.Sh., Umarova N., Ahmedov O. Features of neoadjuvant chemotherapy in cervix cancer with immynomodulation // ICACT. 24th International congress on anti-cancer treatment. Paris.2013. P. 249.
18. Navruzova V.S., Yuldasheva N.Sh., Umarova N., Ahmedov O., Ageeva T. Special features of "Familial" ovarian carcinoma clinic course // ICACT. 24th International congress on anti-cancer treatment. Paris.2013. P. 245.
19. Navruzova V.S., Yuldasheva N.Sh., Umarova N., Ahmedov O., Ageeva T. Methodological and organizational principals of selective screening of cervical carcinoma, uterine carcinoma and ovarian carcinoma // ICACT. 24th International congress on anti-cancer treatment. Paris.2013. P. 246.
20. Наврузова В.С. Новый метод повышения эффективности лечения с органосохраняющим компонентом и качество жизни пациенток раком шейки матки молодого возраста // Рационализаторское предложение № 679 от 09/12/2014. На основании приказа № 434 от 31.12.2014, Ташкентская Медицинская Академия.
21. Наврузова В.С. Способ органосохраняющего лечения рака шейки матки у пациенток молодого возраста с учетом гормонопродуцирующей функции яичника. // Рационализаторское предложение № 700 от 20.01.2016 На основании приказа № 102 от 17.03.2016 Ташкентская Медицинская Академия.
22. Наврузова В.С. Метод повышения эффективности лечения местнораспространенного рака шейки матки у пациенток молодого возраста с учетом морфологических и иммуногистохимических факторов прогноза // Рационализаторское предложение № 680 от 09.12.2014 На основании приказа 434 от 31.12.2014 Ташкентская Медицинская Академия.

Автореферат «Тошкент тиббиет академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди (01.02.2018).

Босишга рухсат этилди: 01.02.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № _____.
«Magic Print Asia» босмахонасида босилди.